

Kniv eller kanyle?

Behandling av aortastenose hos eldre

Peter Lied Haga og Marianne Veisten



Obligatorisk prosjektoppgave ved Medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2012-2013

Innhold

Abstract.....	4
Takk til.....	5
Del 1: Bakgrunn.....	6
Definisjon	6
Forekomst	6
Patologi	6
Patofysiologi.....	7
Patogenense	7
Klassifisering.....	8
Disponerende faktorer.....	8
Symptomer.....	9
Diagnose.....	10
Behandling	11
Prognose	14
Komplikasjoner	15
Metode.....	17
Del 2: Pasientmateriale og metode	18
Hensikt	18
Metode.....	18
Materiale.....	18
Databaser	20
Komplikasjoner	24
Statistikk.....	26
Del 3: Resultater.....	27
Preoperativ gruppelikhet	27
Per- og Postoperative forhold.....	30
Ressurser.....	38
Del 4: Diskusjon.....	39
Preoperativ gruppelikhet	39
Per- og postoperative forhold.....	40

Ressurser.....	45
Konklusjon.....	46
Appendix	47
Metode.....	47
Relevante preoperative data	49
Ressursbruk.....	51
Relevante postoperative data.....	52
Referanseliste	53

Abstract

Background

Aortic stenosis is the most common valvular disease in the Western world. It means narrowing of the opening of the aortic valve, that comprises the function of the valve. The disease is characterized by an asymptomatic period, followed by rapidly increasing symptoms and high mortality. Echocardiography is useful in diagnosing aortic stenosis. The only efficient treatment is surgery, and until recently, surgical aortic valve replacement (AVR) was the only surgical option. Transcatheter aortic valve implantation is a new minimal invasive method, in which a bioprosthetic valve is deployed by catheter.

Method

We compared TAVI to AVR in patients over 80 years of age in a retrospective case-control study. The intervention group consisted of the 50 first patients to be operated with TAVI at OUS Rikshospitalet. The control group consisted of 53 patients operated with AVR. They were followed for ≥ 365 days.

Results

The two groups were equal preoperatively in terms of median age and hemodynamics but not in terms of logistic EuroSCORE and NYHA class. The postoperative hemodynamics were equal. Mortality was not significantly different between the groups. The incidences of complications were equal between the groups, and comparable to international studies.

Conclusion

AVR is a well established treatment of aortic stenosis, and it has good results. Some patients are inoperable by AVR, and TAVI has proved valuable in treating those patients. Further randomized studies are needed to prove efficacy and safety in other patient groups.

Takk til

Vi vil gjerne få takke vår veileder Harald Lindberg for god støtte og veiledning i forbindelse med denne studentoppgaven. I tillegg vil vi takke Gry Dahle som har vært til god hjelp i forbindelse med alle våre spørsmål rundt TAVI-prosedyren.

Marianne og Peter, Oslo 2013

Del 1: Bakgrunn

Definisjon

Aortastenose defineres i Medisinsk ordbok fra Kunnskapsforlaget som sviktende funksjon av aortaklaffene, som ikke gir etter på normal måte når blodet passerer fra hjertet ut i aorta ved hjertesammentrekning.(2)

Forekomst

Aldersdegenerativ aortastenose er den hyppigst forekommende hjerteklaffsykdommen i den vestlige verden. I takt med økende levealder er insidens og prevalens stigende (3). I Europa og Nord-Amerika er forekomsten av aortastenose beregnet til 2-7 % i befolkningen over 65 år (4), noe som vil si at i Norge har mellom 15.000 og 50.000 personer aortastenose. Hvis vi ser på tall fra Olmsted County, Minnesota, USA er forekomsten av aortastenose 0,4-0,7% hos de mellom 55 og 64 år. I aldersgruppen 65-74 år er forekomsten 1,2-1,8 % og hos de eldre enn 75 år er forekomsten 4,1-5,2 %. Tilsvarende tall for den samlede amerikanske befolkningen ligger også noe lavere enn tallene fra Olmsted County. Den etniske sammensetningen av befolkningen i Olmsted County ligger nærmere den norske befolkningen enn det hele den amerikanske befolkningen samlet sett gjør. I Olmsted County er det 90,3 % kaukasiere, sammenlignet med at 90 % av den norske befolkningen har bakgrunn fra Norge eller Europa. (5;6)

Patologi

Det er tre primære årsaker til aortastenose: medfødte klaffefeil, reumatisk hjertesykdom og degenerativ prosess i klaffeseil.(7) Den viktigste årsaken til aortastenose i den vestlige verden i dag, er kalsifiserende aortastenose.

Sykdom i hjerteklaffene resulterer i stenose eller insuffisiens (regurgitasjon eller inkompetanse), eller begge deler. Stenose er svikt i klaffen, slik at den ikke kan åpnes komplett, og blodstrømmen blir obstruert. Klaffestenose er nesten alltid en kronisk prosess, forårsaket av en primær abnormalitet med cuspene, for eksempel kalsifiserende aortastenose. Insuffisiens er et resultat av svikt i klaffens evne til å lukkes komplett, og det gir dermed mulighet for tilbakestrøm av blod. Klaffeinsuffisiensen kan være et resultat av indre sykdom av klaffene, eller på grunn av skade på klaffens støttestruktur uten primære forandringer i klaffens cusper.(8)

Stenose eller regurgitasjon kan forekomme i rene former, eller de kan koeksistere i samme klaff. Utfallet av klaffesykdom avhenger av klaffen som er involvert, graden av reduksjon i funksjon, tempo sykdommen utvikles i og hastigheten og kvaliteten av eventuelle kompensatoriske mekanismer. (8)

Patofysiologi

En normal aortaklaff har en åpning på 2,5 – 3,0 cm². Dette er et nødvendig areal for å ha en effektiv tømning av venstre ventrikkel, spesielt ved fysiske anstrengelser.(9) En aortastenose vil gjøre at aortaklaffen ikke åpnes fullstendig i hjertets tømningssfasen og åpningens areal minsker. For å kunne opprettholde trykket må kraften øke ($p=F/A$, trykk=kraft/areal). Hjertet kompenserer ved å kontrahere venstre ventrikkel kraftigere. Dette medfører at et normalt minuttvolum kan opprettholdes selv med et mindre aortaklaffareal. Aortastenose kan være asymptomatisk i mange år, selv om en betydelig obstruksjon er tilstede. (10)

Symptomene kommer når hjertet ikke lenger klarer å kompensere, og symptomene vil i første omgang opptre ved fysiske anstrengelser. Resultatet av en alvorlig aortastenose er en overbelastet venstre ventrikkel med konsentrisk venstre ventrikkel hypertrofi og normal kammerstørrelse.(10)

Patogenese

En normal aortaklaff består av tre semisirkulære cusper festet til aorta. Cuspene er mindre en 1mm tykke. Den histologiske oppbygningen består av et fibroelastisk lag på ventrikkelloverflaten (ventricularis), et proteoglycanrikt bindevevslag i midten (spongiosa) og et tett kollagenlag med tynne fibroelastiske fibre på aortasiden (fibrosa).(10;11)

Kalsifiserende aortastenose ble tidligere sett på som en passiv, degenerativ prosess som utviklet seg med økende alder. I senere tid har man derimot signifikante data som tyder på at kalsifiserende aortastenose er en aktiv prosess som ligner utviklingen av aterosklerose.(10-12) De første lesjonene har trolig oppstått på grunn av endotel-skade grunnet mekanisk stress.(13) Den aktive prosessen innebærer skade på basalmembranen, oppsamling av lipider, infiltrasjon av inflammatoriske celler og aktivering av renin-angiotensin-systemet. I noen tilfeller har man også funnet kalsifisering med aktiv beinmodellering.(11) Den aktive prosessen strekker seg fra aortaklaffsklerose til aortastenose. Disse to tilstandene anser man at representerer et spekter av samme sykdomsprosess. Man kan skille de fra hverandre med ulike patologiske funn. I det tidlige stadiet, aortaklaffsklerose, viser histopatologiske studier av skleroserte aortaklaffer fokale subendoteliale plakklignende lesjoner som ligner aterosklerose. Man ser akkumulering av lipoproteiner, LDL oksidasjon, infiltrasjon av inflammatoriske celler og mikroskopiske kalsifiseringer.(13) Lesjonene sitter på aortasiden av aortaklaffen, hvor blodstrømmen er mest turbulent.(12) På aortasiden av klaffen, ser man typisk lesjonen langs klaffens feste på aortaroten, og langs kantene på cuspene. Dette er også regioner relatert til høyere mekaniske krefter enn andre regioner av aortaklaffen.(10) Selv om aortaklaffsklerose kan være asymptomatisk, er tilstanden assosiert med økt morbiditet og mortalitet. Dette gjelder også etter at man har korrigert for koeksisterende kardiovaskulære risikofaktorer.(10;13)

Etter hvert som kalsifiseringen progredierer, vil mikrokalsifiseringene smelte sammen til mer komplekse kalsifiseringsområder. Fra å ha vært lokalisert til aortaroten og kantene på cuspene, ekstenderer kalsifiseringene seg nå mer mot midtdelene av cuspene. (10) Det er den aktive kalsifiseringen som er hovedfaktoren til stivere cusper, som igjen fører til alvorlig stenose og forstyrret hemodynamikk.(13)

Mekanisk stress er trolig en stor faktor i utviklingen av aortastenose. Funn som underbygger dette er, som tidligere nevnt, hvor på cuspene vi finner kalsifiseringene. Vi finner de første tegnene på kalsifisering i områder på cuspene relatert til store mekaniske krefter. Ved å sammenligne forløpet i bicuspid og tricuspid aortaklaffer, kan man også finne tegn på at mekanisk stress er en viktig faktor. Alder for sykdomspresentasjon er lavere for en pasient med bicuspid aortaklaff, enn for en pasient med tricuspid aortaklaff.

I tillegg til at pasienter med bicuspid aortaklaff har tendens til å få symptomer to tiår før de med tricuspid aortaklaffer, viser en studie fra Toronto General Hospital at gjennomsnittlig alder ved åpen klaffekirurgi var lavere for medfødte aortaklaffabnormaliteter enn for normal tricuspid aortaklaff. Resultatene viste at gjennomsnittsalderen var 67,5 år for tricuspid aortaklaff, 61,3 år for bicuspid aortaklaff og 41,6 år for unicuspid aortaklaff.(10)

I tillegg utvikler omtrent alle pasienter med bicuspid aortaklaff signifikant obstruksjon av blodstrømmen i løpet av livet, mens kun en liten andel av de med tricuspid aortaklaff totalt sett utvikler alvorlig aortastenose i løpet av livet.(13)

Klassifisering

For å vurdere alvorlighetsgraden av en aortastenose brukes ekkokardiografi. En normal aortaklaff har som kjent et areal på 2,5 – 3,0 cm². Et nedsatt klaffeareal, men som allikevel er over 1,5 cm² anses som mild aortastenose. Et klaffeareal på 1,0-1,5 cm² korresponderer til moderat aortastenose, og først når klaffearealet reduseres til under 1,0 cm² klassifiseres det som en alvorlig stenose.(10)

Disponerende faktorer

Det har blitt vist i flere epidemiologiske studier at risikofaktorene for kalsifiserende aortastenose er de samme som for koronar aterosklerose.(10) I en kohortstudie fra USA, Cardiovascular Health Study, fant man ved hjelp av en multivariabel logistisk regresjonsanalyse at økende alder, mannlig kjønn, røyking, økte verdier av lipoprotein(a) og hypertensjon var assosiert med utvikling av aortaklaffsklerose.(14) En retrospektiv epidemiologisk studie, med 1323 deltakere og en oppfølgingstid på 25 år så på langtidseksponering for risikofaktorer for aterosklerose og sammenhengen med aortaklaffkalsifisering. Studien viste at risikofaktorene økte plasmalipider og sigarett røyking i tillegg til å være risikofaktorer for aterosklerose, også er assosiert med aortaklaffkalsifisering.(15) Man ser også at metabolsk syndrom er assosiert med raskere progresjon av kalsifiseringen og et verre klinisk bilde hos pasienter med aortastenose.(10) Flere studier har også undersøkt om det kan være et genetisk bidrag

til utviklingen av aortastenose. Det har blitt oppdaget genetiske lipoproteinabnormaliteter i noen pasienter som var disponert for utvikling av kalsifisert aortastenose. En høyere prevalens av apolipoprotein B og E2-polymorfisme har blitt identifisert i pasienter med alvorlig kalsifisert aortaklaffsklerose. Vitamin D-reseptorpolymorfisme er også signifikant assosiert med kalsifisert aortaklaffsklerose.(10)

Symptomer

De tre kardinalsymptomene på aortastenose er angina pectoris-lignende brystmerter, også kalt stenocardi, syncopetendens og symptomer på hjertesvikt, herunder hviledyspné, ortopné, nattlig dyspné og lungeødem. Det er stor grad av individuell variasjon mellom symptomer og objektive funn, og det finnes derfor ingen klar grense for når aortastenosen blir symptomgivende.(16) De vanligste manifestasjonene i tidlig fase er redusert arbeidskapasitet og dyspné ved aktivitet, men etter hvert som stenosen blir trangere vil flere utvikle stenocardi, syncopetendens og hviledyspné. Redusert arbeidskapasitet skyldes at hjertet ikke klarer å øke minuttvolumet som respons på økt metabolsk aktivitet.(13)

Dyspné tilskrives diastolisk dysfunksjon med høyere fylningstrykk av venstre ventrikel, som så forplanter seg bakover til lungekretsløpet og gir stuvning. I tidlige stadier, når dyspné kun oppstår i aktivitet, skyldes det at hjertet klarer å pumpe unna minuttvolumet i hvile, mens hjertet ikke klarer å pumpe det økte minuttvolumet gjennom den trange klaffen, kombinert med kortere tid til fylning i diastolen.(7;17)

Når det gjelder stenocardi, er sammenhengen ikke fullstendig klarlagt, men man antar at det skyldes flere mekanismer, blant annet økt oksygenbehov som følge av hypertrofi av myokard, kompresjon av koronarkar på grunn av forlenget kontraksjonstid og dårlig relaksasjon samt kortere tid til diastolisk fylning ved tachykardi. Hos mange kan brystmertene også tilskrives underliggende koronarsykdom. (18)

Syncope innebærer redusert perfusjon av hjernen, og kan skyldes flere mekanismer, for eksempel aktivitetsutløst vasodilatasjon, forbigående bradykardi under eller umiddelbart etter trening, dårlig baroreseptor respons og derfor manglende økning i blodtrykket. (17)

Diagnose

Anamnese

I tillegg til symptomene nevnt i avsnittet ovenfor kan man finne tidligere sykehistorie på perifere embolier og lungeødem.

Klinisk undersøkelse

Typiske funn inkluderer midtsystolisk bilyd med punctum maximum i andre høyre intercostalrom med utstråling til carotider og bortfall av andre hjertetone. Bilyden sammenlignes ofte som måkeskrik eller vedsaging. I tillegg kan man finne objektive tegn på kardiomegali, atrieflimmer og pulmonal hypertensjon.

Elektrokardiografi (EKG)

Funnene ved EKG er relatert til venstre ventrikkel hypertrofi. De er derfor uspesifikke, og ikke egnet til å stille diagnosen aortastenose. EKG kan heller ikke ekskludere diagnosen. I tillegg til tegn på hypertrofi kan man se ST-forandringer som representerer kronisk subendotelial iskemi. 24-timers EKG-monitorering kan brukes for å påvise eventuelle medfølgende arytmier, og således estimere risiko for plutselig død. (7;19)

Ekkokardiografi

Dette er den viktigste undersøkelsen for å bekrefte diagnosen aortastenose og for å kunne kvantifisere alvorlighetsgraden ved hjelp av beregninger av klaffeareal, trykkgradient og hastighet på blodstrømmen. Man får også visualisert venstre ventrikkels funksjon, og en eventuell regurgitasjon gjennom klaffen.(20) Direkte 2D-bilder brukes til å visualisere hjertekamrene og deres kontraktilitet, klaffer og klaffefunksjon, måle arealer og påvise stenose. Etiologi kan også ofte påvises ved denne modaliteten. For å gradere alvorlighetsgrad er man imidlertid avhengig av Doppler ekkokardiografi. Teknikken baserer seg på at ultralyd får et skift i frekvens når den blir reflektert fra erytrocytter i bevegelse. Frekvensendringen er proporsjonal med hastigheten på erytrocyttene. Trykkgradienter kan videre beregnes på bakgrunn av hastighet og areal, ved hjelp av modifisert Bernoullis ligning: **Trykkgradient (mmHg) = $4 \times (\text{topphastighet i m/s})^2$** (19)

For å påvise pulmonal hypertensjon ved hjelp av Doppler ekkokardiografi tar man utgangspunkt i den fysiologiske regurgitasjon som vanligvis foreligger gjennom trikuspidalklaffen. Ut fra hastigheten på denne kan systolisk trykk i pulmonalkretsløpet beregnes etter formelen:

PASP = (4 x TRV²) + RAP. (PASP = systolisk trykk i arteria pulmonalis, TRV = maks hastighet på regurgitasjon over trikuspidalklaffen, RAP = trykk i høyre atrium.) Trykk i høyre atrium beregnes ut fra diameter og respiratorisk variasjon i flow i vena cava inferior.(21)

Hjertekateterisering

På grunn av stadig bedre teknologi innenfor ekkokardiografi, har bruken av invasive metoder gått ned. For å stille diagnose gjøres nå invasiv angiografi kun i de tilfeller der det ikke er samsvar mellom kliniske funn og ekkokardiografiske tegn. Ved behandlingstrengende aortastenose gjøres imidlertid invasiv angiografi rutinemessig før operasjon for å avgjøre hvorvidt pasienten har samtidig behandlingstrengende koronarsykdom, som da kan behandles med ACB (aortokoronar bypass) under samme operasjon, eller eventuelt gjøres PCI (perkutan koronar intervensjon) på i forkant.(20) Ved invasiv angiografi vil man også kunne måle gradient over klaffen direkte via kateteret.

Behandling

Medisinsk behandling

Foreløpig finnes det ikke medisinsk behandling som kan hindre progresjon av sykdommen, så all medisinsk behandling retter seg mot å sørge for optimale fyllingsforhold i hjertet, behandle samtidig koronarsykdom og behandle symptomer. Atrieflimmer bør behandles slik at hjerterefrekvensen er optimal. På bakgrunn av patogenesen ved aortastenose har flere medikamentelle angrepspunkter for å hindre progresjon vært foreslått.

HMG-CoA-reduktase-hemmere (statiner) har vært foreslått som mulig behandling, men resultatene har vært inkonklusive. To relativt nylig gjennomførte randomiserte studier (SEAS og SALTIRE) viste ingen fordel av atorvastatin/simvastatin+ezetimibe i forhold til placebo når det gjaldt progresjon av sykdommen. En annen studie (RAAVE) fant at rosuvastatin forsinket progresjonen av sykdommen hos pasienter med forhøyet LDL i forhold til pasienter med normalt LDL som ikke fikk rosuvastatin. Eksperimentelle studier har imidlertid vist at statiner kan hindre eller bremse sykdomsutvikling hvis initiert tidlig i sykdomsprosessen.

Renin-Angiotensin-system hemning har vært foreslått som et potensielt mål for medikamentell behandling da man har funnet angiotensin converting enzym, angiotensin II og angiotensin-II-reseptor type 1 i patologiske klaffer, men ikke i normale. Retrospektive data har vist at RAS-blokkade kan hemme akkumuleringen av kalsium, men dog ikke progresjon av selve stenosen. Man regner med at de sprikende resultatene skyldes sen initiering av terapi.

Medikamenter som virker på benmetabolismen: Bisfosfonater brukes primært i behandlingen av osteoporose, men det har vist seg at nitrogenholdige bisfosfonater hemmer farnesyl-pyrophosphate synthase, et enzym i kolesterol biosyntesen senere i prosessen enn HMG-CoA. I tillegg har det vært vist i dyremodeller at det kan hindre kalsiumnedslag i klaffer. Det har også begynt å dukke opp lovende kliniske resultater.

Antiproliferative medikamenter har vist gode resultater ved å forhindre restenose av stenter i koronarkar, og man tenker seg at disse medikamentene kan depositeres i aortaklaffen ved hjelp av perkutan blokkering av klaffen med ballong. Dette er foreløpig på det eksperimentelle stadiet.(11)

Operativ behandling

Operasjon er foreløpig eneste behandling som kan stoppe progresjon av sykdom. I Norge ble det ifølge hjertekirurgiregisteret i 2010 utført klaffekirurgi på aortaklaffen hos 1533 pasienter.(22) Det er ikke spesifisert hvorvidt dette inkluderer TAVI-prosedyrer, og tallene stemmer ikke helt godt overens for 2010, da det tilsynelatende er gjort flere aortaklaffinngrep enn totalt antall hjerteklaffinngrep.

Prosedyrer i Norge	2009	2010	2011	2012
TAVI totalt	29	84	116	116
- TAVI RH	5	20	43	39
- TAVI UNN	22	29	25	32
- TAVI St.Olav	2	10	13	16
- TAVI Haukeland	-	25	35	29
Aortaklaff kirurgi	1109	1533	1144	n.a.
Klaffekirurgi	1413	1460	1371	n.a.
CABG	2545	2340	2173	n.a.

Tabell 1 Prosedyrer i Norge

TAVI

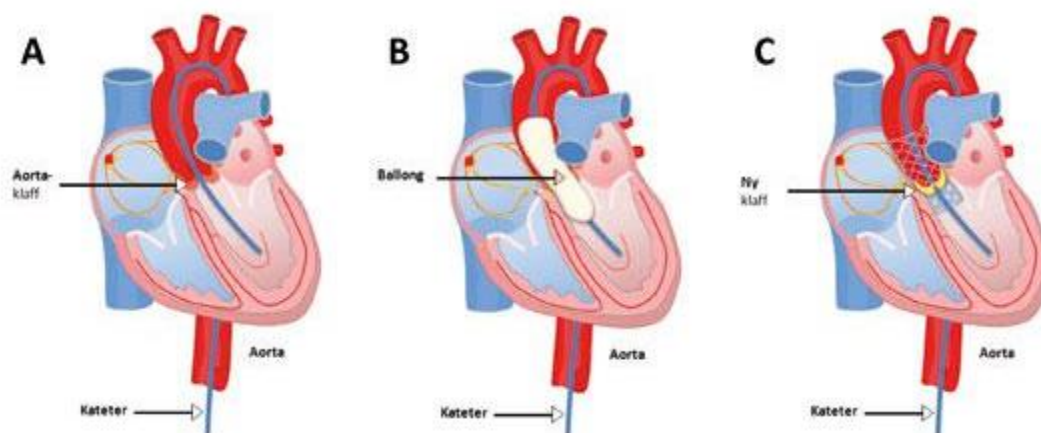
Prosedyren utføres vanligvis i generell anestesi. Transfemoral prosedyre har vært gjort i lokalanestesi på én pasient i vårt materiale. Prosedyren skjer under røntgen gjennomlysning og transøsofageal ekko-veiledning i hybridstue. Hjertelungemaskin og perfusjonist står rutinemessig klar i tilfelle behov for sirkulasjonsstøtte (N=5) eller konvertering til åpen kirurgi (N=0).

Klaffepotesene leveres i konserveringsløsning (glutaraldehyd og formaldehyd for henholdsvis Corevalve og Edwards) De vaskes i fysiologisk saltvann, og krympes ned på kateteret ved to ulike prosedyrer. Corevalve, som er laget av nitinol, et materiale som blir mykt i isvann, krympes ned på kateteret ved å manipuleres gjennom en trakt, mens Edwards Sapien krympes ned på et eget ballongkateter ved hjelp av et spesielt apparat som sørger for at proteser ikke deformeres, men forblir sirkulær. Materialet i Corevalve, nitinol, ekspanderer til sin opprinnelige form ved kroppstemperatur, mens Edwards Sapien må ekspanderes med ballong. (23)

Transfemoral prosedyre:

Arteria femoralis blottlegges på foretrukken side, og det legges først inn guidewire, som et eget introducersett føres inn over. På motsatt side føres angiografikateter opp til hjertet via arteria femoralis og plasseres rett distalt for aortaklaffen, og elektroder for temporær pacemaker føres opp til høyre atrium via vena femoralis. Heparin gies. Gjennom introducersettet føres guidewire retrograd gjennom aortaklaffen, utenpå denne

pigtail-kateter, guidewire trekkes ut, stiv wire føres inn, pigtail trekkes ut, ballongkateter føres inn. Ballong med passende dimensjoner dilateres så i lumen av den native klaffen, slik at denne blir presset ut i aortaveggen. Ballongkateteret trekkes ut, og klaffeprotesen føres opp. Denne er på forhånd krympet ned på kateteret. Klaffen blir plassert i riktig nivå, kontrollert ved røntgen gjennomlysning, og frigjøres. For å hindre at ballong og klaff dislokerer, gjøres både ballongdilatering og innsetting av klaffeprotesen under rask pacing av hjertet, med frekvens mellom 120 og 180. Protesen kontrolleres med transøsofageal ultralyd, og det undersøkes for paravalvulære og transvalvulære insuffisienser. Utstyret trekkes ut, arteriotomien i lysken sutureres. Hud og underhud sutureres med fortløpende sutur.(23)



Figur 1 TAVI-prosedyren A) Det føres en vaier inn gjennom aortaklaffen, antegrad eller retrograd. Denne skiftes ut med en stiv vaier slik at ballong og system som føres inn har noe å støtte seg på. B) En ballong med saltvann med kontrastvæske føres inn over den stive vaieren og blåses opp inne i aortaklaffen under gjennomlysning og rask ventrikkelpacing. C) Til slutt føres en krympet kateterklaff inn over den stive vaieren og selvekspanderes eller ekspanderes med en ballong. Dette gjøres under gjennomlysning og evt. transøsofageal ekko veiledning. (21) Figurer laget av Michael Bjaanes, tillat brukt.

Transapikal prosedyre:

Apex av hjertet lokaliseres med transthorakal ultralyd og thorax åpnes ved minithorakotomi. Perikard åpnes, og det anlegges to teflonforsterkede tobakkspungsuturer i apex av hjertet. Gjennom disse føres introducersettet gjennom apex og guidewire føres antegrad gjennom aortaklaffen. Deretter er prosedyren tilsvarende den transfemorale, med unntak av at klaffeprotesen på forhånd må krympes på kateteret motsatt vei av ved transfemoral tilgang. Ved endt prosedyre trekkes utstyret ut, suturene strammes og knyttes, og det legges på bioglue og surgicel for å sikre hemostase. Costae sutureres sammen, og underhud og hud lukkes med fortløpende suturer.(23)

AVR

Operasjonen utføres i generell anestesi. Thorax åpnes ved median sternotomi, deretter åpnes perikard. Det gies heparin. Det legges inn kanyler fra hjerte-lunge-maskin i aorta ascendens. I høyre atrium legges det inn venekanyler. Venekanylen brukes for å ta blod ut fra pasienten, blodet oksygeneres og temperaturreguleres i maskinen og det gies tilbake til pasienten gjennom aortakanylen. Hos noen pasienter er det også lagt såkalt venstre vent i venstre atrium eller ventrikkel for å hindre retrograd fylning av hjertet fra bronkialsirkulasjonen. Kardioplegikanyler settes i aortaroten. Hjertelungemaskin startes, aorta klemmes av med tang distalt for kardioplegikanyler men proksimalt for aortakanyler, kardioplegi gies og hjertet stopper. Aorta åpnes via en horisontal aortotomi, den gamle skleroserte klaffen klippes ut, kalk fjernes, og klaffeprotese syes inn med avbrutte madrassuturer. Aortotomien lukkes i to lag, aortatangen taes av, og hjerte og lunger reperfunderes. Hjertet skal så starte spontant, eventuelt må det gjøres elektrokonvertering av ventrikkelflimmer. Hjertelungemaskinen slås av, og det gies protaminsulfat for å reversere virkningen av heparin. Hemostase sikres, og rutinemessig syes det pacemakerelektroder fast i høyre ventrikkel. Hos noen pasienter er det også sydd fast pacemakerelektroder til høyre atrium. Sternum lukkes med ståltråd, underhud og hud lukkes lagvis med fortløpende sutur. Operasjonsfeltet blir tilført karbondioksid under hele operasjonen for å hindre luftembolier. (24)

Prognose

Som nevnt tidligere er utviklingen av sykdommen snikende, og har varierende forløp fra person til person. Studier har vist at de hemodynamiske parametrene endrer seg relativt konstant i ulike studier, trykkgradienten øker med 7mmHg per år, hastigheten øker med 0,3 m/s per år, og klaffearealet minker med 0,1 cm² per år.(13) Idet pasienten utvikler symptomer, er prognosen generelt dårlig dersom man ikke får kirurgisk behandling. Ubehandlet er gjennomsnittlig overlevelse mellom 1 og 3 år, og plutselig død er hyppig forekommende.(25)

AVR

Kirurgisk utskiftning av aortaklaffen er en veldig effektiv behandling, og operasjonsteknikk, hjertelungemaskiner, anestesi og klaffedesign har stadig forbedret seg. En studie av 108.687 AVR-opererte pasienter i USA har vist nedgang i tidlig mortalitet i tidsrommet 1997-2006 fra 3,4% til 2,6%. Dette til tross for at forventet mortalitet har økt fra 2,8-3,2%. Forekomsten av slag har også gått ned, fra 1,7% til 1,3%.(26)

En svensk studie fra 2000 fant langtidsoverlevelse for 5, 10 og 15 år på henholdsvis 82,9%, 63,4% and 46,2%. Dette gir en relativ overlevelse, sammenlignet med den korresponderende gruppen i den generelle befolkningen, på henholdsvis 94,6%, 84,7% and 74,9%. I disse tallene er tidlig-mortalitet ekskludert.(27)

Vasques et al publiserte i 2012 en systematisk oversikt av studier og metaanalyser av resultater ved AVR hos personer over 80 år i tidsrommet 1990-2011, og fant total 30-dagers mortalitet på 6,7%. De studiene som var gjennomført tidlig hadde gjennomsnittlig mortalitet på 7,5%, og de relativt nylig gjennomførte studiene hadde

tilsvarende tall på 5,8%. Langtidsoverlevelse for 1, 3, 5 og 10 år var henholdsvis 87,6%, 78,7%, 65,4% og 29,7%. (28)

TAVI

Siden TAVI er en ny prosedyre, finnes ikke tilsvarende tall for langtidsoverlevelse ennå. Prosedyren har til nå stort sett kun vært tilbudt pasienter som er inoperable ved konvensjonell operasjon, og forventet mortalitet vil følgelig være høyere. Foreløpige studier fra Storbritannia og Italia har vist 30dagers mortalitet på henholdsvis 7,1% og 5,4%. Tamburino viste 1års kumulativ overlevelse på 85%, og Moat viste kumulativ 1års overlevelse på 78,6% og 2års overlevelse på 73,7%. (29;30) Cohort A i Partnerstudien er til dags dato den eneste som har randomisert høyrisikopasienter til enten AVR eller TAVI, og denne viser lovende resultater, 30dagers mortalitet var 3,4% og 6,5% ($p=0,07$) for henholdsvis TAVI og AVR, og 1års overlevelse på henholdsvis 75,8% og 73,2% ($p=0,44$). Den relativt høye dødeligheten i AVR-gruppen i forhold til amerikanske data kan skyldes at Partner-studien kun inkluderte høyrisiko pasienter, med gjennomsnittlig alder 84,5 år og 94% av pasientene var i NYHA-klasse III eller IV, mens pasienter i andre amerikanske studier hadde gjennomsnittlig alder på 66,9 år og kun 52% i NYHA-klasse III eller IV. Man kan også tenke seg at Partner-studien kan ha gitt bedre resultater enn andre TAVI-resultater siden de inkluderte i Partner Cohort A skulle være operable ved AVR, mens andre studier ofte har dette som eksklusjonskriterium.

Komplikasjoner

Nyresvikt

Nyresvikt er en velkjent komplikasjon etter åpen hjertekirurgi. Store litteraturstudier oppgir at avhengig av definisjon oppstår nyresvikt hos 3-30% av pasienter, og dialyse er nødvendig hos 1-5%. Det er også en uavhengig risikofaktor for både tidlig og sen mortalitet. Basert på bl.a. urinmikroskopi er det antatt at patologien er akutt tubulær nekrose. Foreslåtte mekanismer/risikofaktorer er preoperativ vaskulær sykdom, NSAIDS og RAS-hemning, kontrastmidler, intraoperativ hypotensjon, manglende pulsatil flow fra hjertelungemaskin, vasoaktive stoffer, anesteseffekt, embolier, inflammasjon som følge av hjertelungemaskin, fritt hemoglobin som følge av hemolyse, og væsketap. (31;32) Sett i lys av den relativt høye forekomsten av nyresvikt etter AVR har man tenkt seg at TAVI vil være mer skånsomt for nyrene. Det finnes imidlertid lite data på omfanget av og prognose etter nyresvikt som følge av TAVI. Det er også få studier som har sammenlignet forekomsten av nyresvikt ved AVR og TAVI. Selv om TAVI er et lite inngrep sammenlignet med AVR, er pasienten eksponert for kontrastmiddel, som i seg selv er nefrotoksisk, hypotensjon under ballongdilatasjon og deployering av klaffen, samt risikoen for embolier idet katetre føres opp gjennom aorta. Uavhengige risikofaktorer for nyresvikt er hypertensjon, KOLS og perioperativ blodtransfusjon. (33) Ulike studier har funnet forekomst av nyresvikt etter TAVI på 11,7-57%, se tabell 2.

	Acute kidney injury	Midlertidig RRT	Antall
Elhmidi (34)	19,6% (eGFR<50% av baseline) eller (s-Kreatinin x2)	10,3%	n=234
Aregger (35)	27,8% (eGFR<50% av baseline) eller (s-Kreatinin x2)	7,4%	n=54
Bagur (33)	11,7% (eGFR<75% baseline)	1,4%	n=213
Strauch (36)	57% (s-Kreatinin x2)	21%	n=28

Tabell 2 Akutt nyresvikt i ulike studier

Her er det verdt å merke seg at den studien som fant lavest forekomst av nyresvikt var også den studien som hadde de videste kriteriene. Bagur foreslår lavere utgangs-eGFR og større kontrastmengde som årsak til den høye forekomsten hos Aregger.

Hjerneslag

Brown oppgir total forekomst av slag etter AVR til 1,3% (26), mens en omfattende oversiktsartikkel av Daneault (37) oppgir forekomst av slag hos pasienter over 80 år etter AVR til 0-4%. Samme forfatter oppgir forekomst av slag etter TAVI til 0-6,7%. Det høyeste tallet inkluderte major/minor stroke og TIA. Studiene er inndelt etter hvilket produkt som er brukt (Edwards vs. Medtronic), og hvilken tilgang som er brukt. For Edwards-klaffen har Thomas et al. publisert forekomst av slag på 2,4% og 2,6% for henholdsvis transfemoral og transapikal tilgang. (N=463 og N=575 henholdsvis). For Medtronic med transfemoral tilgang oppgir Petronio et al. forekomst på 1,7%. (N=460) (37)

Steigen ved Universitetet i Tromsø sammenlignet AVR og TAVI med tilsvarende gruppekarakteristika som i vår oppgave. Deres materiale besto av to grupper på 25 personer. Ingen i TAVI-gruppen fikk hjerneslag, mens én pasient i AVR-gruppen fikk hjerneslag perioperativt. (38)

Hjerteinfarkt

Moat fant 30-dagers forekomst av hjerteinfarkt i en studie av 864 TAVI-pasienter på 1,0-1,9%. (29) Lefevre rapporterte 3,3% og 6% 30-dagers forekomst av infarkt for henholdsvis transfemoral og transapikal tilgang. (39)

Den første PARTNER-studien som ble publisert sammenlignet medisinsk terapi og TAVI, i denne studien forekom det ikke hjerteinfarkt innenfor 30 dager. (40) Den randomiserte PARTNER-studien som sammenlignet TAVI og AVR hadde ingen hjerteinfarkter i TAVI-gruppen, mot 2 (0,6%) i AVR-gruppen. (41) I Tromsø fikk en AVR-pasient hjerteinfarkt, mot ingen i TAVI-gruppen. Det finnes få andre studier som beskriver insidens av hjerteinfarkt ved AVR, så dette har vi ikke gode tall på.

Rytmeforstyrrelser

En stor litteraturstudie av 48 studier og metaanalyser på 13 216 pasienter viste at det ved AVR ble innsatt ny pacemaker hos 4,7% av pasienten over 80 år.(28)

Moat rapporterte behov for permanent pacemaker hos 16,3% av TAVI-pasienter. 7,4% ved Edwards klaff og 24,4% ved Corevalve.(29) Studien i Tromsø hadde ikke pacemakerbehov i noen av gruppene. I Partner EU studien oppstod pacemakerbehov hos 3,8% av transapikale prosedyrer, og 1,8% av transfemorale prosedyrer, men da studien er relativt liten er det ikke signifikant forskjell.(39)

Partnerstudien: I grenen som tok for seg TAVI versus Medisinsk behandling ble det satt inn pacemaker hos 3,4% ved TAVI og 5,0% ved kun ballongdilatasjon ($p=0,6$). I grenen med TAVI versus AVR ble det satt inn pacemaker hos 3,8% ved TAVI og 3,6% ved AVR ($p=0,89$) (40;41)

Vaskulære komplikasjoner

I Moats studie forekom alvorlige vaskulære komplikasjoner hos 6,3%, og det var ingen forskjell mellom klaffetyperne. Men det var forskjell når det gjaldt tilgang - 8,4% ved transfemoral tilgang, og 1,9% ved andre tilganger.(29)

Partner EU hadde vaskulære komplikasjoner hos 4,7% av transapikale, og hos 28,4% av transfemorale tilganger.(39) Partnerstudien: I grenen som tok for seg TAVI vs Medisinsk behandling oppstod vaskulære komplikasjoner hos 30,7% og alvorlige hos 16,2% ved TAVI, mot 5,0% og 1,1% alvorlige ved ballongdilatasjon. I grenen med TAVI vs AVR oppstod komplikasjoner hos 17,0% og alvorlige hos 11,0% ved TAVI, og 3,8% og 3,2% alvorlige ved AVR.(40;41)

Metode

Denne delen av oppgaven baserer seg på usystematiske søk i pubmed, utvalg av referanser fra relevante artikler, samt veileders og kollegers erfaring med feltet. Søkeord i pubmed har vært "transcatheter aortic valve implantation AND nephropathy," "transcatheter aortic valve replacement AND nephropathy", " transcatheter aortic valve replacement AND acute kidney injury" "surgical aortic valve replacement AND acute kidney injury", "surgical aortic valve replacement AND nephropathy", " transcatheter aortic valve replacement", "transcatheter aortic valve implantation" og "surgical aortic valve replacement"

Del 2: Pasientmateriale og metode

Hensikt

Hensikten med denne studien er å undersøke effekten av to ulike behandlingsmetoder for aortastenose, ny behandling - TAVI, mot etablert behandling - AVR. Vi har registrert og undersøkt mortalitet, forekomst av nyresvikt og andre komplikasjoner, ressursbruk og hemodynamikk.

Metode

Studien er lagt opp med et retrospektivt kasus-kontroll design. Inklusjonskriteriet er alvorlig symptomatisk aortastenose. Alvorlig aortastenose er definert som areal $\leq 1,0$ cm². Graden av symptomer (dyspné, angina, syncope) er evaluert ut fra anamnese dokumentert i journal, mens klassifikasjon av stenosen er gjort ved hjelp av ekkokardiografi.

Materiale

TAVI

TAVI-gruppen består av de 50 første pasientene som er operert med TAVI (transcatheter aortic valve implantation) prosedyre ved Oslo Universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet i perioden 16.9.2009 – 18.8.2011.

De pasientene som er selektert til TAVI er i utgangspunktet enten høyrisikopasienter eller vurdert som inoperable ved åpen operasjon, på grunn av utbredt kalk i aorta eller multiple tidligere operasjoner. Denne beslutningen er tatt som følge av enighet mellom kardiologer og thoraxkirurger. Disse pasientene er utredet videre med transøsofageal ekko og CT for å avgjøre klaffestørrelse og hvilken tilgang som skal velges.

Inklusjonskriteriet for pasientene er TAVI-prosedyre ved OUS Rikshospitalet i perioden 16.9.2009 – 18.8.2011. Tretten pasienter under 80 år er inkludert, disse er selektert til TAVI på grunn av økt komorbiditet, og har derfor vært uegnet for AVR. Dette skyldes overvekt, stråleskader, tidligere bypassoperasjon med IMA-LAD, avhengig av krykker, porselensaorta, alvorlig lungesykdom, leversvikt og blødningstendens. Disse pasientene er i virkeligheten sykere enn EuroSCORE estimerer, fordi alder har stor innvirkning på EuroSCORE. Det ble satt inn enten ballongekspanderbar "Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve" transapikalt eller transfemoralt (str. 23, 26,) eller selvekspanderende "Medtronic Corevalve transcatheter aortic valve implantation system" transfemoralt (str. 26, 29, 31). (23) I hele prosessen har det skjedd fortløpende selektering av pasienter til TAVI av ulike grunner, men etter operasjonen er igangsatt er ingen pasienter ekskludert.

Vi har minst ett års observasjonstid (median 517 dager) for overleve etter operasjon i intervensjonsgruppen, med lukking av follow-up 18.08.2012.

I løpet av innleggelsen for operasjon blir det tatt EKG, eventuelt utføres ecco cor transtorakalt hvis det er lenge siden utredningsekkokardiografien og blodprøver taes. (hematologi, nyrefunksjon, leverstatus, hjertemarkører (troponin T, CK, CK-Mb, proBnP))

Samtlige pasienter har blitt kalt inn til postoperative kontroller ved OUS Rikshospitalet. Noen pasienter blir etter eget ønske fulgt opp ved sitt respektive lokalsykehus på grunn av høy alder, lang reisevei eller andre forhold.

TAVI-pasientene kontrolleres tre, seks og tolv måneder etter operasjonen, deretter årlig. Undersøkelser som gjøres er blodprøver (hematologi, nyrefunksjon, leverstatus, hjertemarkører (troponin T, CK, CK-Mb, proBnP), røntgen thorax, ekkokardiografi, registrering av blodtrykk og puls og EKG. I tillegg fylles det ut et "Quality of life"-skjema. (23)

AVR

Kontrollgruppen består av de 53 eldste pasientene operert med AVR ved OUS Rikshospitalet i perioden 9.2.2009 – 22.8.2011. Det optimale hadde vært å velge ut de 50 pasienter med høyest logistisk EuroSCORE, men dette er ikke registrert i DataCor, så derfor valgte vi å bruke høy alder som inklusjonskriterium. Det er brukt følgende klaffer: Carpentier-Edwards Perimount Aortic Heart Valve (str. 19, 21, 23, 25, 27), Medtronic Mosaic & Mosaic Ultra (str. 19, 21, 23, 25) og O'Brien stentløs protese (str. 25).

Inklusjonskriterier: Pasienter som er AVR-operert ved OUS Rikshospitalet i perioden 2009-2011.

Eksklusjonskriterier: To pasienter er ekskludert fra det opprinnelige datasettet pga feilregistrering av prosedyrekode i DataCor.

Vi har minst ett års observasjonstid (median 646 dager) for overleve etter operasjon for kontrollgruppen, med lukking av follow-up 22.08.2012.

Pasientene er stort sett fulgt opp ved lokalsykehus, men med 1-årskontroll ved Rikshospitalet. Disse kontrollene har dessverre ikke alltid funnet sted, og vi besitter derfor ikke mye informasjon utover det postoperative oppholdet ved Rikshospitalet, epikriser for noen pasienter, og eventuell dato for død.

Databaser

Data om pasientene er funnet ved hjelp av følgende datasystemer:

DataCor

DataCor er en database med informasjon om pasienter som er hjerteoperert ved OUS Rikshospitalet fra 1971 og frem til i dag. I denne databasen har vi hentet ut generelle pasientopplysninger, som alder, kjønn, høyde og vekt. Vi har også hentet ut informasjon vedrørende den aktuelle innleggelsen og operasjonen. Dette innebærer datoer for innleggelse og utskrivelse fra Thoraxkirurgisk avdeling, operasjonsdato, antall dager på intensivavdeling, hva slags type operasjon som er gjort, total operasjonstid, type klaff, perfusjonstid (definert som tid fra hjertelungemaskinen skrus på til den skrus av), iskemitid (definert som tid fra aorta klemmes av til tangen tas av), respiratortid (definert som tid i hele timer fra pasienten ankommer intensivavdeling til ekstubering), postoperativ blødningsmengde (definert som antall mL blod i reservoaret neste dag kl 08.00), blodprodukter (definert som totalt antall enheter blodprodukter (SAG, plasma og trombocytter) gitt under operasjonen), risikofaktorer og medikamenter.

Vi har også brukt opplysningene fra DataCor til å regne ut følgende verdier: BMI (body mass index) som er regnet ut etter definisjonen $\text{vekt(kg)}/\text{høyde}^2(\text{m})$, BSA (body surface area) som er regnet ut ved hjelp av Mosteller-metoden $\sqrt{(\text{Høyde(cm)} * \text{Vekt(kg)})/3600}$ og aortaklaffareal index er regnet ut etter definisjonen $\text{klaffeareal}/\text{BSA}$.

DocuLive

DocuLive er journalsystemet som blir brukt ved OUS Rikshospitalet og inneholder journalnotater, epikriser, henvisninger og undersøkelsesresultater. Ved hjelp av dette systemet har vi hentet ut informasjon om selve sykehusoppholdet (innleggelsesdato og utskrivelsesdato fra hjertemedisinsk avdeling og hvilket lokalsykehus de er utskrevet til), informasjon om pasientenes status (dyspné, angina, resultater fra ekkokardiografi (klaffeareal, gradient, hastighet, regurgitasjon, ejeksjonsfraksjon og pulmonal hypertensjon)) og risikofaktorer (for utregning av EuroSCORE).

Via DocuLive har vi også fått tilgang til Folkeregisteret. Her har vi funnet opplysninger om eventuelle registrerte dødsdatoer. Når en pasient har blitt registrert død, har vi gått inn i pasientjournalen og epikriser for å finne faktisk dødsdato. Vi har så registrert dødsfall enten som tidlig mors (definert som død innen 30 dager etter den aktuelle operasjonsdatoen), 1 års mortalitet (definert som død etter 30 dager og før 365 dager etter den aktuelle operasjonsdatoen, og sen mortalitet (definert som død når som helst etter 30 dager etter den aktuelle operasjonsdatoen).

Klinisk portal

Klinisk portal er systemet som brukes ved OUS Rikshospitalet for blant annet blodprøveresultater. Vi har hentet ut blodprøveverdier for kreatinin, urea, hematokrit, ASAT, CK, CK-MB, Troponin T og proBNP. For ProBNP har vi tatt den siste pre-operative verdien i systemet, og post-operativ verdi er den høyeste målte verdien under oppholdet ved OUS Rikshospitalet rundt den aktuelle operasjonen. Det eksisterer ikke verdier for alle de aktuelle blodprøvene for alle pasientene i vår studie og derfor er ikke vårt tallmateriale fullstendig. Vi hentet ut blodprøvene manuelt, og førte inn i et Excel-ark. Kreatinin er en av de viktigste blodprøve-parametrene vi har sett på, og i følge Strauch når kreatininverdien en toppverdi postoperative dag 4. Derfor ble dette et naturlig tidspunkt for siste registrering av blodprøveverdier i vår studie. (36)

Der hvor det har vært uoverensstemmelse mellom de ulike datasystemene vi har hentet informasjonen vår fra, har vi gått til kilden for mest korrekt informasjon. Ekko-resultater og blodprøveverdier vektet høyere enn gjengitte data i pasientjournalene, mens journalnotater og epikriser går foran registrerte data i DataCor.

Blodprøver og analysering av blodprøver

I Laboratoriehåndbok for Avdeling for medisinsk biokjemi for Rikshospitalet beskrives analytisk variasjon. Alle analysesvar er beheftet med en analytisk usikkerhet som dels skyldes systematiske feil og dels tilfeldig variasjon. En metode med liten tilfeldig variasjon sies å ha stor presisjon, og et mål for en metodes presisjon er variasjonskoeffisienten (VK). Variasjonskoeffisienten er standardavviket i prosent av middelverdien. I Laboratoriehåndboken for Avdeling for medisinsk biokjemi fant vi variasjonskoeffisienten for kreatinin. Videre beskrives det at den sanne verdi med stor sannsynlighet vi ligge innenfor ± 2 VK (%) av det oppgitte analyseresultatet. Forskjellen mellom resultatene av samme analyse i to prøver fra samme pasient er signifikant dersom differansen (i % av gjennomsnittsverdien) er større enn ca. 2,8 ganger VK. (42) Det er denne formelen vi har tatt utgangspunkt i når vi har sammenlignet pasientenes forskjeller i kreatininverdier før og etter operasjon.

Laboratoriehåndbok for Avdeling for medisinsk biokjemi beskriver også biologisk variasjon. Det er flere årsaker til variasjon i analyseresultater i prøver tatt fra pasienter og friske personer. Den biologiske variasjonen viser seg både som variasjon over tid hos samme individ, og som forskjeller i gjennomsnittsverdier mellom individer. Noen årsaker til biologisk variasjon er kjønn, alder, genetiske egenskaper, kosthold og kroppsvekt, medikasjon og sykdom.(42)

For å luke ut en biologisk variasjon i våre blodprøveresultater, har vi korrigert kreatinin- og urea-verdiene for hematokrit ved å dele den aktuelle kreatininverdien på faktoren vi fikk ved å dele tilhørende hematokritverdi på preoperativ hematokritverdi.

NYHA-klassifisering

New York Heart Associations klassifisering er todelt. Den første delen baserer seg på pasientens subjektive symptomer og kalles funksjonsklasse. Klassifiseringen går fra klasse I: pasient med hjertesykdom hvor denne ikke begrenser den fysiske aktiviteten, til klasse IV: pasient med hjertesykdom som har plager i hvile. Den andre delen er en objektiv vurdering, som baserer seg på målinger fra blant annet EKG, ekkokardiografi og røntgen. Her klassifiseres det fra A til D, hvor A er ingen objektive holdepunkter for hjertesykdom, og D er objektive holdepunkter for alvorlig hjertesykdom.(43)

Fra journalene har vi funnet NYHA-funksjonsklassifisering på de fleste pasientene. Der hvor mottagende lege har klassifisert over flere klasser, for eksempel NYHA 2-3, og på de pasientene hvor NYHA-klassifisering ikke var nevnt, har vi gjort en vurdering utfra opplysninger om ganglengde, brystmerter/angina og tungpust/dyspné som ble nevnt i aktuell innkostjournal eller ved kontroll før aktuell operasjon i henhold til tabell 3.

Funksjonsklasse	Objektiv vurdering
Klasse I Pasienter med hjertesykdom, men uten begrenset fysisk aktivitetsnivå. Vanlig fysisk aktivitet forårsaker ikke upassende tretthetsfølelse, hjertebank, tungpust eller brystmerter.	A. Ingen objektive holdepunkter for kardiovaskulær sykdom.
Klasse II Pasienter med hjertesykdom som resulterer i lett begrensning av fysisk aktivitet. Ingen plager i hvile. Vanlig fysisk aktivitet resulterer i tretthetsfølelse, hjertebank, tungpust eller brystmerter	B. Objektive holdepunkter for minimal kardiovaskulær sykdom.
Klasse III Pasienter med hjertesykdom som tydelig begrenses i fysisk aktivitet. Ingen plager i hvile. Mindre enn normal aktivitet gir tretthetsfølelse, hjertebank, tungpust eller brystmerter.	C. Objektive holdepunkter for moderat alvorlig kardiovaskulær sykdom
Klasse IV Pasienter med hjertesykdom som ikke kan utføre fysisk aktivitet uten ubehag. Symptomer på hjertesvikt og angina pectoris syndrom kan være tilstede i hvile. Økende ubehag ved all fysisk aktivitet.	D. Objektive holdepunkter for alvorlig kardiovaskulær sykdom.

Tabell 3 NYHA-klassifisering (43)

EuroSCORE

EuroSCORE står for European System of Cardiac Operative Risk Evaluation (Europeisk System for Kardiologisk OperasjonsRisiko Evaluering), utviklet ved hjelp av en stor pasientdatabase, samlet fra flere europeiske sykehus. Det additive scoringssystemet tar utgangspunkt i 17 variabler fordelt på tre kategorier: pasient relaterte risikofaktorer, verdier relatert til hjertets status og operasjonsrelaterte faktorer.(44) Senere har den additive EuroSCORE blitt grunnlaget for en logistisk EuroSCORE, som bruker de samme risikofaktorene, men ved hjelp av en regresjonsmodell gir svaret i en prosentscore.(45;46)

Faktor	Definisjon	Vektlegging (additiv)
Pasientrelaterte faktorer		
Alder	Per 5 år over 60 år	1
Kjønn	Kvinne	1
Kronisk lungesykdom	Langvarig bruk av bronkodilatorer eller steroider for lungesykdom	1
Ekstrakardiell arteriopati	En eller flere av følgende: klaudikasjon, karotisokklusjon > 50 % stenose, tidligere eller planlagt intervensjon på a.abdominalis, a.femoralis eller a.carotis.	2
Neurologisk dysfunksjon	Sykdom som hemmer gangfunksjon og funksjon i dagliglivet.	2
Tidligere hjerteoperasjon	Med åpning av pericard	3
Serum kreatinin	> 200 µmol/L preoperativt	2
Aktiv endocarditt	Pasient fortsatt under antibiotikabehandling for endokarditt ved operasjonstidspunktet	3
Kritisk preoperative status	En eller flere av følgende: Ventrikkeltachycardi eller ventrikkelflimmer eller resuscitert fra hjerrestans, preoperativ hjertemassasje, preoperativ ventilasjon før ankomst operasjonssalen, preoperative inotropisk behandling, ballongpumpe i aorta eller preoperativ akutt nyresvikt (anuri eller oliguri < 10 ml/t)	3
Hjerterelaterte faktorer		
Ustabil angina	Angina i hvile som krever nitrater i.v. frem til ankomst anestesierommet	2
LV dysfunksjon	Moderat LVEF 30-50 %	1
	Dårlig LVEF < 30 %	3
Nylig myokardinfarkt	< 90 dager	2
Pulmonal hypertensjon	Systolisk PA trykk > 60 mmHg	2
Operasjonsrelaterte faktorer		
Øyeblikkelig hjelp		2
Annet enn isolert CABG	Store hjertekirurgiske prosedyrer enn eller i tillegg til CABG	2
Kirurgi på thorakalaorta	På grunn av tilstand på a.ascendens, aortabuen eller a.descendens	3
Post-infarkt septal ruptur		4

Tabell 4 EuroSCORE: risikofaktorer, definisjoner og vektlegging (39)

Det har blitt regnet ut logistisk EuroSCORE for samtlige pasienter i oppgaven vår. For AVR-pasientene har vi hentet ut de relevante opplysningene (se tabell 4) fra pasientjournaler, ekko-resultater og tidligere epikriser. I EuroSCORE-beregningen skal pulmonal hypertensjon med trykk over 60 mmHg angis, men i Ekko-resultater og

registreringen i DataCor blir pulmonal hypertensjon notert ved trykk på over 30 mmHg. Vi har derfor sett spesifikt på trykkmålingene gjort ved hver enkelt ekko-undersøkelse for at EuroSCORE-beregningene skulle bli korrekte. Videre brukte vi en online-kalkulator fra www.euroscore.org for å utføre beregningene. For TAVI-pasientene har vi fått ferdige logistiske EuroSCORE-beregninger fra Gry Dahle.

Komplikasjoner

Komplikasjoner er registrert hovedsaklig fra oppholdet ved Rikshospitalet. Noen lokalsykehus har sendt utfyllende epikriser, og i de tilfellene der komplikasjoner er dokumentert og oppstått innenfor 30 dager har vi registrert dem i våre data.

Hjerteinfarkt

Defineres ut fra gjeldende internasjonale kriterier.(47) Én pasient hadde troponinstigning til 19 500 ng/L (referanseverdi <30ng/L), samt bekreftelse av hjerteinfarkt ved obduksjon.

Rytmeforstyrrelse

Definert som atrieflimmer, AV-blokk eller grenblokk oppstått per- eller postoperativt der det ikke har vært dokumentert i journal preoperativt. De tilfellene der det er innsatt permanent pacemaker er også ført som rytmeforstyrrelse.

Ny pacemaker

Definert som behov for permanent pacemaker.

Vaskulære komplikasjoner

Klassifisert som hematom på tilgangssted med en størrelse på over 5cm i diameter, pseudoaneurisme, arteriovenøs fistel, retroperitoneal blødning, perifer nerveskade, vaskulær perforasjon, vaskulær disseksjon, eller mesenterieell iskemi.(41)

Pneumoni

Klassifisert som igangsatt antibiotikabehandling for mistenkt pneumoni, dokumentert i journal eller epikrise.

Stroke

Et av følgende tre kriterier:

- Fokale nevrologiske utfall etter 24 timer med billeddiagnostisk bekreftelse.
- Billeddiagnostisk påviste ferske infarktforandringer er brukt som bekreftelse i de tilfellene der pasienten ikke har vært ved bevissthet.
- Ferske infarktforandringer dokumentert v/obduksjon.

Minor

Modifisert rankin scale 0 eller 1 (se tabell 5). Ved ett tilfelle av billeddiagnostisk påvist occipitalt infarkt var det ikke oppgitt symptomer i journal, vi har derfor antatt at det ikke

har vært vesentlige symptomer, noe som kan passe med occipitalt infarkt. Derfor er dette tilfellet klassifisert som minor stroke.

Major

Modifisert rankin scale 2 eller høyere (se tabell 5). Et infarkt bekreftet ved obduksjon satt som major pga størrelse og lokalisasjon.

Grad	Beskrivelse
0	Ingen symptomer
1	Ingen signifikant funksjonsnedsettelse, til tross for symptomer: klarer å gjøre alle daglige gjøremål og aktiviteter
2	Lett funksjonsnedsettelse: klarer ikke å gjøre alle tidligere aktiviteter, men klarer daglige gjøremål.
3	Moderat funksjonsnedsettelse: Krever noe hjelp, men klarer å gå uten hjelpemidler.
4	Moderat alvorlig funksjonsnedsettelse: Klarer ikke å gå uten hjelpemidler, og klarer ikke å stelle seg selv uten assistanse.
5	Alvorlig nedsettelse: Sengeliggende, inkontinent og krever konstant hjelp og tilsyn.

Tabell 5 Modified Rankin Scale Grade Description (48)

Nyresvikt og RIFLE-kriteriene

Nyresvikt kan defineres som en dobling av preoperativ kreatininverdi (24). For også å kunne registrere mindre endringer i nyrefunksjon, kan RIFLE-kriteriene benyttes.

RIFLE-kriteriene er en klassifiseringsmetode av akutt nyreskade som bruker kreatininverdi, eGFR eller urinmengde (urine output) for å klassifisere innen fem ulike grader: **R**isk (risiko), **I**njury (skade), **F**ailure (svikt), **s**ustained **L**oss (tap) og **E**nd-stage-Kidney-Disease (terminal nyresvikt). Klassifiseringen ble utviklet av the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) som en respons på mangelen av en felles definisjon og inndeling av akutt nyresvikt.(49)

Klassifisering	GFR	Kreatinin	Urin
Risk	Redusert > 25 %	Økt x 1,5	< 0,5 ml/kg/t i 6 timer
Injury	Redusert > 50 %	Økt x 2	< 0,5 ml/kg/t i 12 timer
Failure	Redusert > 75 %	Økt x 3	0,3 ml/kg/t i 24 timer eller anuri i 12 timer
Loss	Komplett tap av nyrefunksjon i > 4 uker		
End-stage	Endestadie nyresykdom > 3 måneder		

Tabell 6 RIFLE-kriterier (49)

Dialyse

Dialysebehandling dokumentert i journal. N=1

Reoperasjon

Reoperasjon dokumentert i journal. Innleggelse av thoraxdren er ikke klassifisert som reoperasjon.

Sårinfeksjon

Sårinfeksjon dokumentert i journal

Blødning

Reoperasjon på grunn av blødning.

Andre

Drensbehandlet pneumothorax, drensbehandlet pleuravæske, UVI, infeksjon uten kjent fokus, CVK-infeksjon, sirkulasjonsstøtte herunder IABP, inotropi, hjertekompresjoner, partiell bypass, lungeemboli.

Ultralydveiledet pleuratapping er hyppig forekommende i begge grupper og sjeldent godt dokumentert, så vi har valgt å ikke registrere dette som komplikasjon.

Statistikk

IBM SPSS Statistics PC versjon 19.0.0. er brukt i analysen av tallene.

Generell nullhypotese for prosjektet har vært “det er ingen forskjell mellom AVR og TAVI”. Alternativ hypotese er “det er forskjell mellom AVR og TAVI”. Vi har ikke hatt noen formening om hvordan en eventuell forskjell vil slå ut, så derfor velger vi å bruke signifikansnivå for tosidig test.

Siden vårt datamateriale er relativt lite ($n =$ henholdsvis 50 og 53) og ingen verdier er forventet å være normalfordelt, er alle beregninger gjort ved hjelp av ikke-parametriske tester.

Kontinuerlige variabler er sammenlignet mellom gruppene med Independent-Samples Median test. Innad i hver gruppe er det brukt Related-Samples Wilcoxon Signed Rank test for å sammenligne parametre før og etter operasjon.

Kategoriske variabler er sammenlignet med kji-kvadrat-test. Der kriteriene for kji-kvadrat ikke har vært oppfylt, har vi benyttet Fisher's eksakte test (tosidig).

Signifikansnivå: p -verdi under 0,05 er definert som signifikant, p -verdi under 0,01 er definert som høysignifikant.

Del 3: Resultater

Preoperativ gruppelikhet

Karakteristika	AVR – gruppe 1	TAVI – gruppe 1	P-verdi
Alder – år	83 (80-91)	83 (59-92)	0,791
Mannlig kjønn – antall/total (%)	18/53 (34 %)	31/50 (62 %)	0,004 **
BMI	23,8 (18,1-35,6)	24,1 (16,6-42,8)	0,624
Logistisk EuroSCORE	12,8 (5,8-46,9)	29,9 (2,3-75,0)	0,000 **
Logistisk EuroSCORE gjsnitt +- SD	14,7 ± 9,2	33,2 ± 19,3	
KOLS	7	15	0,038 *
Perifer vaskulær sykdom	7	16	0,022 *
Nevrologisk dysfunksjon	1	14	0,000 **
Tidligere hjertekirurgi	3	28	0,000 **
Kreatinin > 200	2	2	0,953
Endokarditt	1	0	0,329
Kritisk tilstand	0	2	0,141
Ustabil angina	0	1	0,301
Venstre ventrikkelfunksjon			0,000 **
God	40	19	
Moderat	13	28	
Dårlig	0	3	
Nylig hjerteinfarkt	2	1	0,593
Pulmonal hypertensjon (>60 mmHg)	4	6	0,446
NYHA-klasse			0,000 **
Klasse I	2	0	
Klasse II	22	4	
Klasse III	27	39	
Klasse IV	2	7	
Tidligere PCI	4	18	0,000 **
Kardiologisk PHT (<30mmHg)	26	36	0,017 *
Medikamenter	2	4	0,000 **

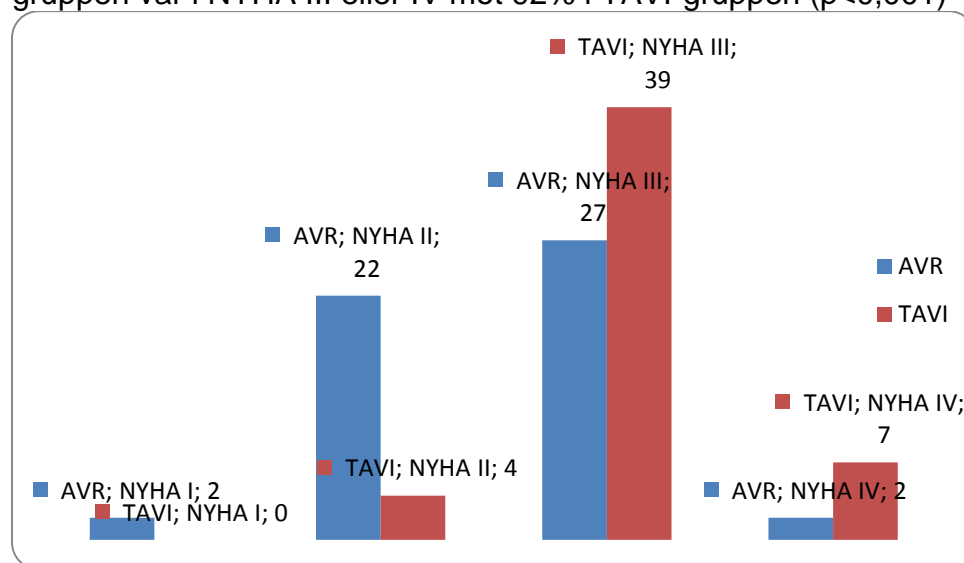
Tabell 7 Gruppekarakteristika *Signifikant: 0,01<p<0,05 ** Høysignifikant: p<0,01

Baseline-karakteristika for de to gruppene sees i tabell 7. Noen poster kommenteres her.

Median **alder** er lik for begge grupper (83 år), men spredningen er større i TAVI-gruppen (59-92 vs 80-91), der 13 personer er under 80 år ved operasjonstidspunkt.

Logistisk **EuroSCORE** var signifikant forskjellig mellom gruppene, median 12,8 for AVR og 29,9 for TAVI ($p<0,001$). Dette gjenspeiles i at det er signifikant flere med henholdsvis KOLS, perifer vaskulær sykdom, nevrologisk dysfunksjon og tidligere hjertekirurgi i TAVI-gruppen enn i AVR-gruppen. Tidligere PCI var utført på fire av pasientene i AVR-gruppen, og 18 i TAVI-gruppen ($p<0,001$). To personer i hver av gruppene hadde utgangs-kreatininverdi $>200 \mu\text{mol/L}$. Venstre ventrikkels funksjon var god hos de fleste i AVR-gruppen (40 av 53), mens den var moderat eller dårlig hos de fleste i TAVI-gruppen (31/50). Tavi-gruppen hadde signifikant høyere bruk av medikamenter, median fire mot to ($p<0,001$). Medregnet her er nitrater, statiner, betablokker, marevan, kalsiumantagonist, heparin, acetylsalisylsyre og prednisolon.

Fordelingen i **NYHA**-klasse var signifikant forskjellig mellom gruppene, 55 % i AVR-gruppen var i NYHA III eller IV mot 92% i TAVI-gruppen ($p<0,001$)



Graf 1 NYHA-klassifiseringen av våre pasienter

Hemodynamikk

AVA-index (åpningareal/kroppsoverflate) og åpningsareal var likt mellom gruppene. Hastigheten på blodstrømmen gjennom klaffen var imidlertid signifikant høyere i AVR-gruppen enn i TAVI-gruppen (4,7 mot 4,5 m/s ($p=0,018$))

Pre-Ekko-resultater	n(AVR)	Gruppe 1: AVR	n(TAVI)	Gruppe 2: TAVI	P-verdi
AVA-index	52	0,32 (0,2-0,5)	47	0,32 (0,2-0,5)	0,916
Klaffeareal	52	0,6 (0,3-1,0)	47	0,6 (0,3-1,0)	0,987
Fart	47	4,7 (3,2-6,9)	48	4,5 (3,0-6,1)	0,018 *
Gradient	53	59,7 (23,4-122,1)	49	52,3 (23,2-107,2)	0,165

Tabell 8 Hemodynamikk *Signifikant: $0,01 < p < 0,05$

Blodprøver

For kreatinin, urea, hematokritt, ASAT, CK og CK-MB har vi hentet ut fem blodprøveverdier. For troponin T og proBNP har vi hentet ut to blodprøveverdier. Det har ikke vært tilgjengelige verdier for alle pasienter til alle tidspunktene vi har samlet blodprøver. I tabell 9 viser vi et sammendrag av hvor god dekning vi har for hver av blodprøvene. Tendensen er at vi har flere verdier for TAVI pasientene enn for AVR pasientene, og at det som regel finnes blodprøveverdier preoperativt og de første postoperative dagene.

Blodprøver	Total antall AVR	Totalt antall TAVI
Kreatinin	201/265 (76 %)	241/250 (96 %)
Urea	201/265 (76 %)	234/250 (94 %)
Hematokritt	200/265 (75 %)	238/250 (95 %)
ASAT	194/265 (73 %)	220/250 (88 %)
CK	124/265 (47 %)	192/250 (77 %)
CK-MB	152/265 (57 %)	149/250 (60 %)
Troponin T	58/106 (55 %)	83/100 (83 %)
ProBNP	36/106 (34 %)	62/100 (62 %)

Tabell 9 Dekningsgrad av de blodprøvene

Preoperativ kreatininverdi er ikke signifikant forskjellig mellom gruppene, men vi ser en trend mot noe høyere utgansverdier for TAVI-gruppen. Medianverdiene er henholdsvis 78 og 89,5 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,094$) for AVR- og TAVI-pasientene. Samtlige andre preoperative blodprøver har ingen signifikant forskjell mellom pasientgruppene. (Herunder urea, hematokrit, ASAT, CK, CK-mb, troponiner og proBNP).

Preoperative blodprøver	n(AVR)	Median AVR	n(TAVI)	Median TAVI	p-verdi
Kreatinin	53 (100%)	78 (38-842)	50 (100%)	89,5 (54-716)	0,094
Urea	53 (100%)	7,8 (3,2-25,7)	50 (100%)	7,6 (3,9-26,2)	0,481
Hematokrit	53 (100%)	0,38 (0,29-0,46)	49 (98%)	0,38 (0,27-0,47)	0,719
ASAT	51 (96%)	28 (16-56)	49 (98%)	27 (15-53)	0,548
CK	32 (60%)	69,5 (17-185)	49 (98%)	63 (23-162)	0,318
CK-MB	50 (94%)	3,9 (1,9-9,5)	47 (94%)	3,4 (1,6-14)	0,600
Troponin T	44 (83%)	15,5 (0,1-174)*	45 (90%)	20 (10-477)	0,044 *
ProBNP	29 (55%)	134 (16-1680)	35 (70%)	217 (5,1-2870)	0,079

Tabell 10 Preoperative blodprøver med resultater *Signifikant: 0,01<p<0,05

Per- og Postoperative forhold

Hemodynamikk

I begge gruppene var alle tre parametre fra ekkokardiografi signifikant bedre etter operasjon i forhold til før operasjon (åpningsareal, gradient og hastighet). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, selv om TAVI-tallene var generelt noe bedre enn AVR-tallene (areal er noe større, gradient noe lavere og hastighet noe lavere). Her er imidlertid tallene usikre i AVR-gruppen, da det kun finnes postoperative målinger for ca halvparten av pasientene. Når det gjelder regurgitasjon gjennom/forbi protesen, har 25 av 26 undersøkte AVR-pasienter ingen til minimal regurgitasjon, mens det samme tallet for TAVI er 17 av 50. Hele 22 TAVI-pasienter har paravalvulær regurgitasjon, varierende fra liten til stor grad. Dette har vi ikke p-verdi for grunnet manglende modul i SPSS, og kriteriene for kji-kvadrat er ikke oppfylt.

Post-Ekko-resultater	n(AVR)	Gruppe 1: AVR	n(TAVI)	Gruppe 2: TAVI	P-verdi
AVA-index	27	0,90 (0,4-1,8)	48	0,94 (0,5-2,6)	0,264
Klaffeareal	27	1,6 (0,7-3,4)	48	1,8 (0,9-4,2)	0,440
Fart	28	2,1 (1,1-4,2)	49	2,0 (1,0-2,7)	0,119
Gradient	28	10,6 (2,5-40,0)	49	9,6 (2,5-18,0)	0,132

Tabell 11 Postoperative ekkoresultater

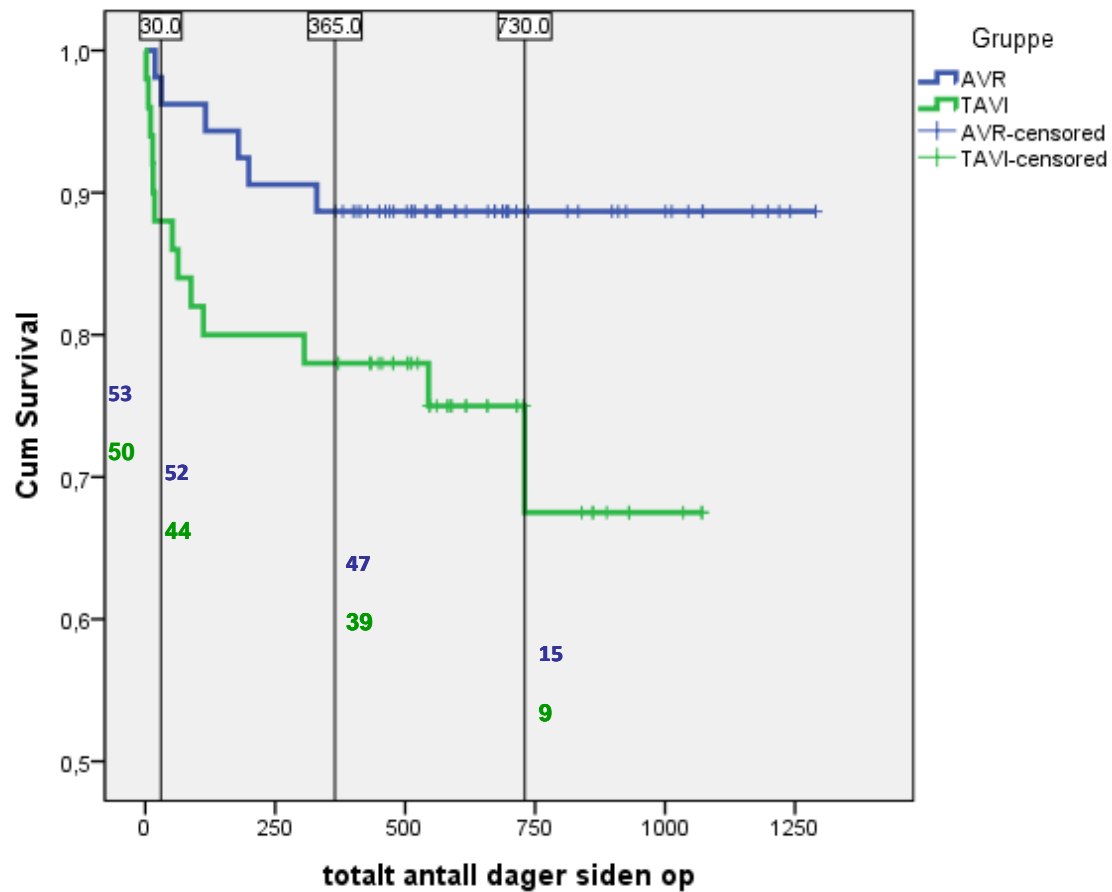
Mortalitet

Mortalitet etter operative inngrep oppgis tradisjonelt som tidlig og sen mortalitet, der tidlig innebærer død innenfor 30 dager etter operasjon, mens sen mortalitet innebærer død senere enn 30 dager etter operasjon. (50)

Median oppfølgingstid var 646 dager (19-1290) for AVR-gruppen og 517 dager (2-1071) i TAVI-gruppen. 30-dagers mortalitet var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene ved bruk av tosidig test. I AVR-gruppen døde én pasient (1,9%) innenfor 30 dager postop, mens i TAVI-gruppen døde 6 pasienter (12%) i samme tidsvindu (p=0,055). Ved bruk av ensidig test ville p-verdi vært 0,048.

1-års mortalitet (ekskludert de som døde innenfor 30 dager) var lik mellom gruppene, fem pasienter (henholdsvis 9,6% og 11,4%) døde i hver av gruppene.

Total overlevelse

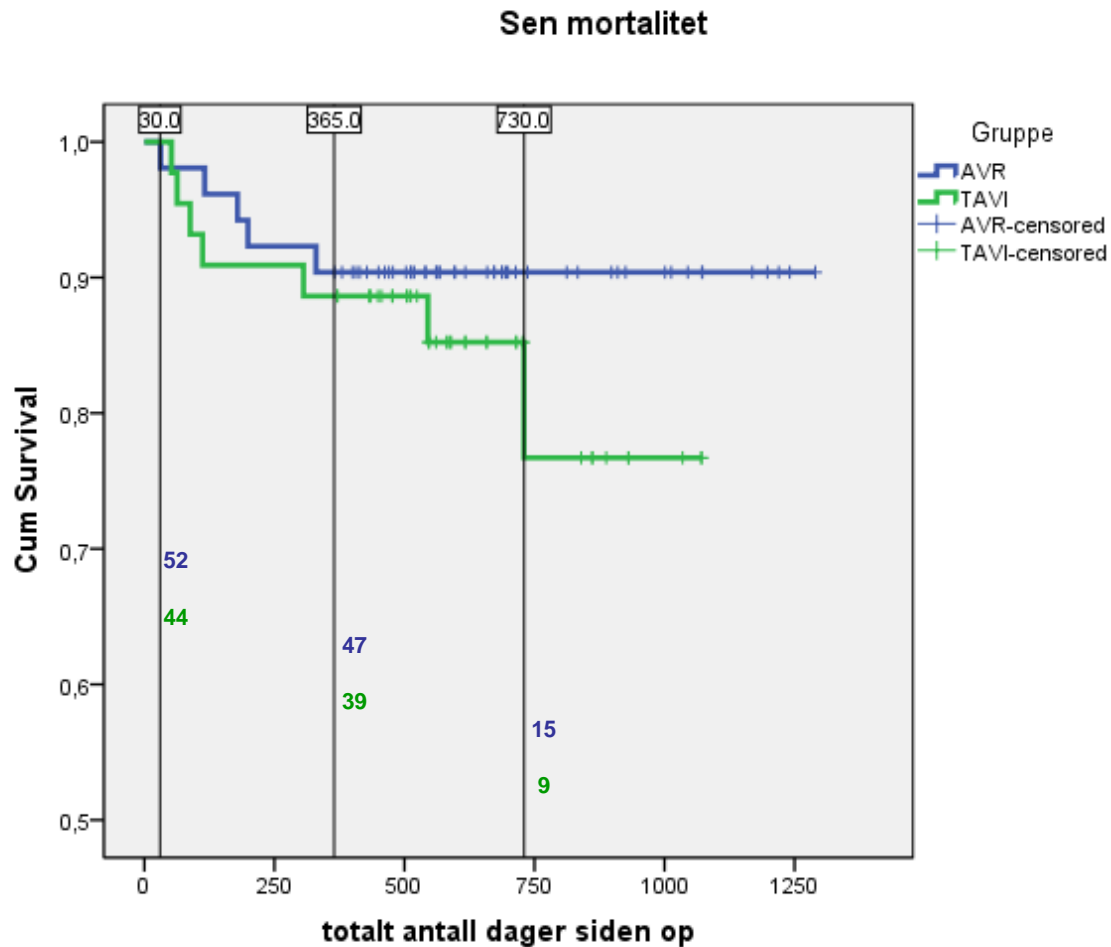


Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,038	1	,044
Tarone-Ware	3,685	1	,055

Test of equality of survival distributions for the different levels of Gruppe.

Graf 2a Kaplan-Meier Plot over total overlevelse



Overall Comparisons^a

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,597	1	,107
Tarone-Ware	,914	1	,339

Test of equality of survival distributions for the different levels of Gruppe.

a. Adjusted for tidlig mors <30dager.

Graf 3b Kaplan-Meier Plot over sen overlevelse, tidlig mortalitet er ekskludert fra plottet.

Median alder blant de som døde var ikke signifikant forskjellig fra resten av populasjonen. Kjønnsfordelingen blant de døde viste heller ingen signifikans. Av de sju pasientene som døde tidlig var tre menn, av de ti pasientene som døde etter 30 dager, men før 365 dager var sju menn.

Samtlige som døde i løpet av oppfølgingstiden tilhørte NYHA-klasse III eller IV ($p=0,001$), det var imidlertid ikke signifikant om man ser på 30-dagers og 365-dagers mortalitet (p -verdi er henholdsvis 0,185 og 0,058).

Hvis vi ser på operasjonsmetode innad i TAVI-gruppen ble 25 pasienter operert med transapikal tilgang og 25 ble operert med transfemoral tilgang. De seks TAVI-pasientene som døde innenfor 30 dager ble alle operert med transapikal tilgang ($p=0,022$) mens de fem TAVI-pasientene som døde etter 30 dager men før 365 dager ble alle operert med transfemoral tilgang ($p=0,050$). De to pasientene som døde i løpet av oppfølgingsperioden etter et år, ble også operert med transapikal tilgang, men det var likevel ingen forskjell i dødelighet mellom metodene om man ser på total dødelighet.

Komplikasjoner

En TAVI-pasient fikk hjerteinfarkt peroperativt. Rytmeforstyrrelser oppstod hos tretten AVR-pasienter og fem TAVI-pasienter ($p=0,052$). Permanent pacemaker ble satt inn hos tre AVR-pasienter og to TAVI-pasienter. Vaskulære komplikasjoner oppstod hos to TAVI-pasienter, og ingen i AVR-gruppen ($p=0,233$). En AVR-pasient fikk pneumoni mens ti TAVI-pasienter fikk pneumoni ($p=0,003$). Minor stroke oppsto hos en AVR-pasient og tre TAVI-pasienter ($p=0,353$). Major stroke oppsto kun i TAVI-gruppen, og der hos fire pasienter ($p=0,052$). Journaldokumentert nyresvikt oppsto hos to pasienter i hver gruppe, hvorav en TAVI-pasient trengte dialyse. Reoperasjon ble foretatt hos fire TAVI-pasienter og to AVR-pasienter ($p=0,428$). Tre sårinfeksjoner ble registrert i TAVI-gruppen mot ingen i AVR-gruppen ($p=0,111$). Median postoperativ blødning var 900 mL for AVR og 80 mL for TAVI ($p<0,001$).

Komplikasjoner	TAVI	AVR	p-verdi
Hjerteinfarkt	1 (2%)	0	
Rytmeforstyrrelser	5 (10%)	13 (24,5%)	0,052
Permanent pacemaker	2 (4%)	3 (5,7%)	
Vaskulære kompl.	2 (4%)	0	0,233
Pneumoni	10 (20%)	1 (1,9%)	0,003 **
Minor stroke	3 (6%)	1 (1,9%)	0,353
Major stroke	4 (8%)	0	0,052
Nyresvikt – journalført	2 (4%)	2 (3,8%)	
Dialyse	1 (2%)	0	
Reoperasjon	4 (8%)	2 (3,8%)	
Sårinfeksjon	3 (6%)	0	0,111
Postoperativ blødning (median)	80 mL	900 mL	< 0,001 **

Tabell 12 Komplikasjoner *Signifikant: $0,01<p<0,05$ ** Høysignifikant: $p<0,01$

Komplikasjoner i ulike studier																						
Studier	Rikshospitalet			Smith			Leon			Steigen			Daneault			Moat			Tamburino			
	AVR	TAVI	p-verdi	AVR	TAVI	p-verdi	Med.	TAVI	p-verdi	AVR	TAVI	p-verdi	AVR	TAVI	p-verdi	AVR	TAVI	p-verdi	AVR	TAVI	p-verdi	
MI	0	1 (2%)		0,30 %	0	0,32	0	0		4 %	0	1				1,30 %			0			
Rytme	13(24,5%)	5(10%)	0,052	17,90 %	8,70 %	<0,001	1,10 %	0,60 %	1										1,20 %			
Pacemaker	3 (5,7%)	2 (4%)		4,60 %	4,40 %	0,93	5,00 %	3,40 %	0,6							16,30 %			16,60 %			
Vaskulær	0	2 (4%)	0,233	4,20 %	17,60 %	<0,001	5,00 %	30,70 %	<0,001							6,30 %	Alvorlig		2,00 %	Alvorlig		
Pneumoni	1 (1,9%)	10 (20%)	0,003																			
Stroke minor	1 (1,9%)	3 (6%)	0,353	0,30 %	0,90 %	0,35	0,60 %	1,70 %	0,62													
Stroke major	0	4 (8%)	0,052	2,30 %	3,80 %	0,25	1,10 %	5,00 %	0,06	4 %	0	1	0-4,4%	0-6,0%		4,10 %	I sykehus		1,20 %			
Nyresvikt	2 (3,8%)	2 (4%)		1,00 %	0,90 %	0,86	0,60 %	0	1													
Dialyse	0	1 (2%)		4,60 %	3,80 %	0,65	1,70 %	1,10 %	1													
Reop	2 (3,8%)	4 (8%)																				
Sårinfeksjon	0	3 (6%)	0,111																			
Blødning	900 mL	80 mL	< 0,001																			
Major bleeding				22,70 %	10,20 %	<0,001	3,90 %	16,80 %	<0,001													

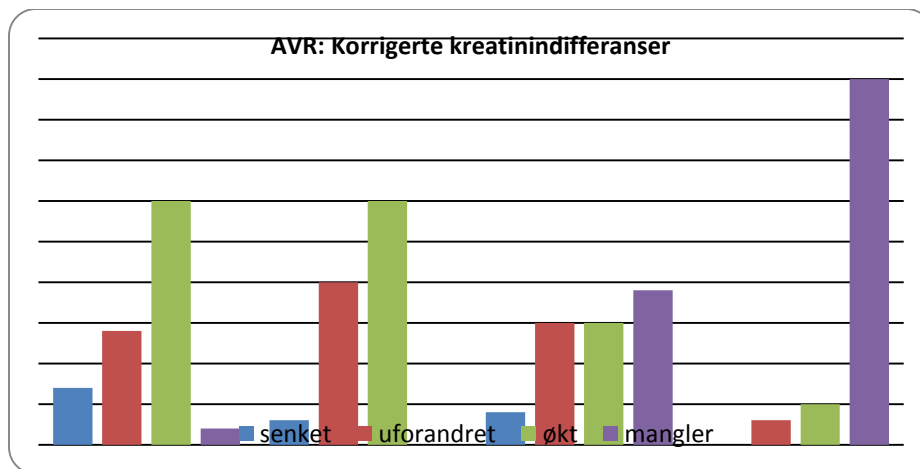
Tabell 13 Komplikasjoner i ulike studier

Nyresvikt

Totalt 21 pasienter av hele pasientpopulasjonen (20,4%) hadde postoperativ kreatininstigning stor nok til å få utslag på RIFLE-kriteriene. I forhold til dødelighet i hele oppfølgingsperioden hadde 32 % av de døde utslag på RIFLE, mot 18 % hos overlevende ($p=0,210$). Blant pasientene som døde i løpet av 30 dager hadde 29 % utslag på RIFLE mot 20% hos overlevende ($p=0,629$). Blant de som døde etter 30 dager og før 365 dager hadde 40% utslag på RIFLE, mot 18% hos overlevende ($p=0,117$). Verken alder, EuroSCORE, kontrastmengde, operasjonstid eller preoperativ kreatininverdi var signifikant forskjellig mellom de med og uten utslag på RIFLE-kriteriene. Det var heller ikke signifikant forskjell mellom AVR og TAVI, åtte i TAVI-gruppen og tretten i AVR-gruppen hadde nyrepåvirkning ($p=0,283$). Av de åtte TAVI-pasientene med nyrepåvirkning var seks operert transapikalt ($p=0,247$). NYHA-klasse var heller ikke signifikant ulikt, sju var i NYHA I-II og fjorten var i NYHA III-IV ($p=0,478$), og dette tilsvarer NYHA-sammensetningen i pasientgruppene. Vi fant imidlertid en signifikant kjønnsforskjell i forekomsten av nyrepåvirkning - 15 av de 21 med RIFLE-kriterier oppfylt var menn ($p=0,014$). Her må det imidlertid nevnes at det er signifikant forskjellig kjønnsfordeling mellom gruppene, med flere menn i TAVI-gruppen og flere kvinner i AVR-gruppen.

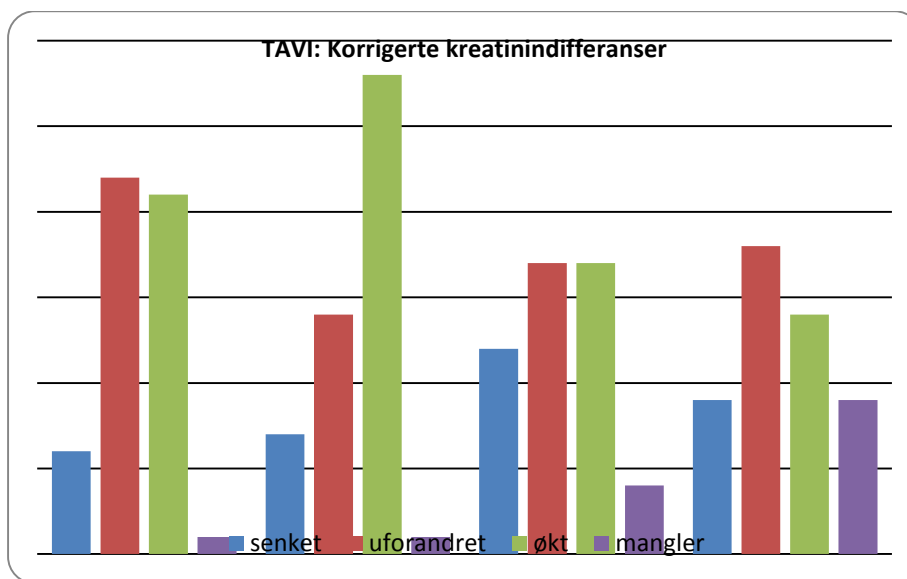
Kreatininforandringer

Vi har videre klassifisert de postoperative forandringer i kreatininverdiene utfra de preoperative verdiene. Vi har tatt høyde for individuelle variasjoner i blodprøvene, og i Laboratoriehåndbok for Avdeling for medisinsk biokjemi for Rikshospitalet er variasjonskoeffisienten for kreatinin 3,7. Forskjeller mellom resultatene av samme analyse i to prøver fra samme pasient er signifikant dersom differansen (i prosent av gjennomsnittsverdien) er større en ca 2,8 ganger variasjonskoeffisienten for den gitte analysen.(42) Ut fra dette har vi klassifisert de korrigerte kreatininforandringene (korrigert i forhold til hematokrit) som økt, senket eller uforandret. Forandringer innen $\pm 10,36$ er klassifisert som "uforandret". Forandringer på mer enn 10,36 er klassifisert som "økt" eller "senket". "Mangler" forteller hvor mange pasienter det ikke foreligger aktuelle prøveresultater for.

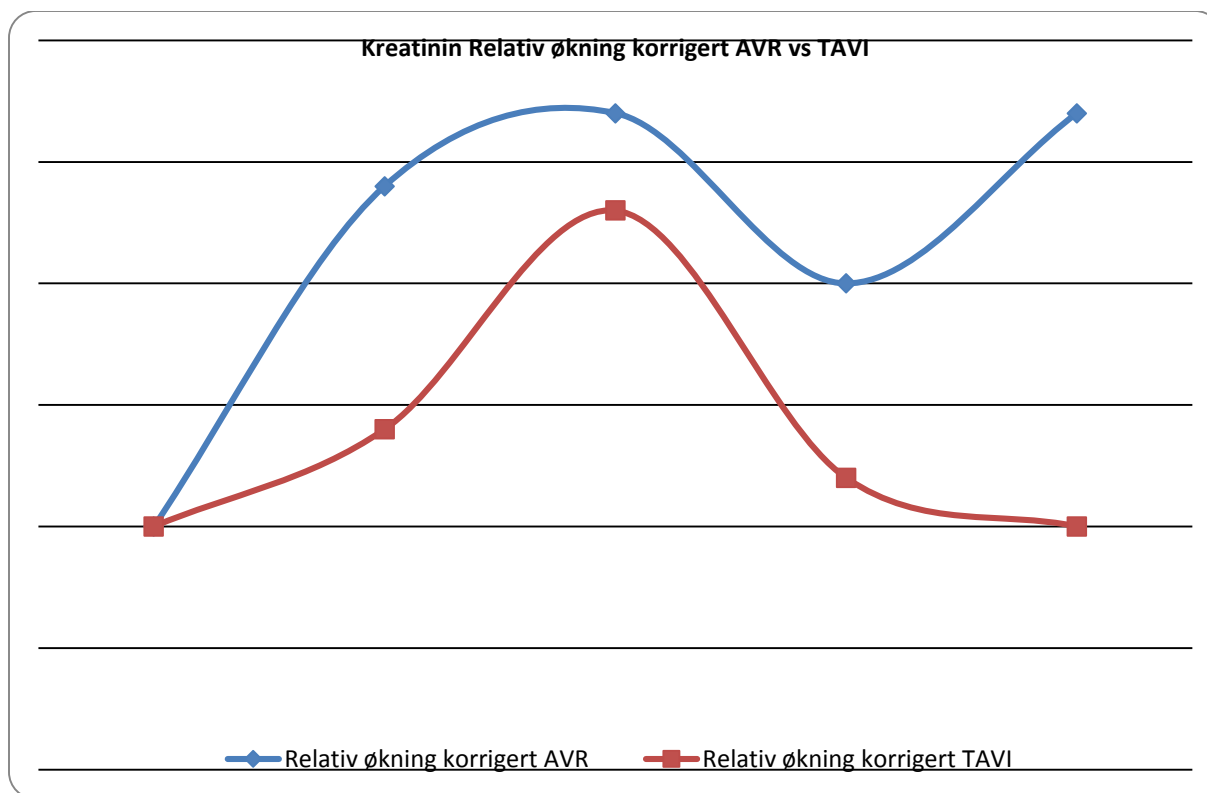


Graf 5 Korrigerte kreatininverdier for AVR pasientene

Graf 5 (AVR) viser at det er flest pasienter som har økte eller uendrede kreatininverdier postoperativt. Grafen viser også at det er veldig få AVR-pasienter vi har kreatininverdier for postoperative dag 4. Dette gjør at tallene egner seg dårlig til sammenligning mellom pasientgruppene. Graf 6 (TAVI) viser at de samme karakteristika er gjeldene for denne pasientgruppen. De fleste har uendrede eller økte verdier postoperativt. Derimot er det færre pasienter hvor det mangler kreatininverdier for postoperative dag 4. Ved å se på disse to grafene, kan det også tyde på at det er flest TAVI-pasienter som får lavere kreatininverdier postoperativt enn de hadde preoperativt.



Graf 6 Korrigerte kreatinindifferanser for TAVI-pasientene



Graf 7 Relativ økning i kreatinin AVR vs TAVI

Graf 7 viser gjennomsnittet av den relative økningen i kreatinin for de to pasientgruppene. Tendensen er en økning fra preoperative verdier de første postoperative dagene. Forandringene er signifikante for begge pasientgrupper de to første postoperative dagene. Postoperative dag 3 går gjennomsnittsverdien for den relative økningen ned for begge pasientgruppene, men forandringen er fortsatt signifikant forskjellig fra preoperative verdier for AVR-gruppen ($p=0,003$). For TAVI-gruppen er den ikke lenger signifikant, med en p -verdi på 0,236. Postoperative dag 4 går gjennomsnittsverdien opp igjen til samme nivå som postoperative dag 2 for AVR-gruppen, men her mangler det blodprøver for 85 % av pasientene. Dette kan forklares med at det er kun de sykeste pasientene som fortsatt følges opp med jevnlig blodprøver så sent i det postoperative løpet, og derfor er også prøvene signifikant forskjellig fra utgangsverdiene. I TAVI-gruppen er det også mangler i antall blodprøver postoperative dag 4, men ikke så betydelige som for AVR-gruppen. Forandringene for TAVI-gruppen postoperative dag 4 er ikke signifikante, med en p -verdi på 0,308.

Ressurser

Begge pasientgruppene hadde median et postoperativt døgn på intensivenhet før overflytting til thoraxkirurgisk sengepost. Hovedsaklig videre forløp var fire døgn i denne avdelingen, for så å bli overflyttet til henholdsvis lokalsykehus (AVR) og hjertemedisinsk sengepost (TAVI). Median liggetid hjertemedisinsk sengepost var fire døgn. Grunnet manglende epikriser på de fleste pasientene, har vi ikke tall på total liggetid i sykehus.

Det vi imidlertid kan si noe om er ressursbruken peroperativt: Under en TAVI-prosedyre er femten til tjue personer involvert, mens tilsvarende ved åpen kirurgi er sju til åtte personer. (23) Median operasjonstid var 197 minutter for AVR og 210 minutter for TAVI ($p=0,243$). Median antall blodprodukter overført var tre for AVR og fire for TAVI ($p=0,886$), hvorav median to enheter var SAG i begge grupper.

Del 4: Diskusjon

Preoperativ gruppelikhet

Det er både likheter og forskjeller mellom pasientgruppene som er undersøkt. Pasientpopulasjonene i andre studier vi har sammenlignet resultater med har relativt lik alder både mellom intervensjonsgruppe og kontrollgruppe, men også mellom de forskjellige studiene. Gjennomsnittlig alder ligger mellom 81 og 84,5 år, og våre grupper har begge median på 83 år.

I vår studie er kjønnsfordelingen signifikant forskjellig mellom gruppene, andre studier har jevnere fordeling på tvers av gruppene, men det er vesentlige forskjeller fra studie til studie. Siden kvinner har ca 4 år lengre forventet levetid enn menn, kan dette bidra til forskjell i dødelighet, avhengig av sammensetningen i gruppen som studeres. (51)

ACE-hemmere og angiotensin-reseptor-blokkere er ikke inkludert i DataCor, og er en mulig feilkilde når det gjelder median antall medikamenter.

Gjennomsnittlig EuroSCORE i studiene vi har sammenlignet med ligger på omtrent samme nivå mellom gruppene, og med overlappende konfidensintervaller. EuroSCORE i TAVI-gruppen vår ligger også ganske likt med nevnte studier, mens AVR-gruppen vår har signifikant lavere EuroSCORE enn i Smith og Leon sine studier. Lav EuroSCOREverdi ved AVR finnes også hos Steigen, og i de studiene som henholdsvis Daneault og Vasques har gjennomført. Det vil si at vår TAVI-gruppe er sammenlignbar med andre studier, mens AVR-gruppen vår er friskere enn i andre studier. Dette kan føre til at resultatene våre for AVR-gruppen blir bedre enn i tilsvarende studier. (38;40;41)

Denne forskjellen reflekteres også i NYHA-klasse. 92% av TAVI-pasientene lå i NYHA-klasse 3 eller 4, mot bare 55% av AVR-pasientene. Også her ligger TAVI-gruppen på omtrent samme nivå som internasjonale tall, mens AVR-gruppen har vesentlig mindre uttalte symptomer. En viktig feilkilde her er at NYHA-klasse for TAVI-gruppen er bedømt klinisk, mens AVR-gruppen er vurdert ut fra data i journal, og her kan det ha oppstått systematiske feil. Dette er en viktig svakhet og feilkilde ved vår studie. Kontrollgruppen er plukket ut på bakgrunn av alder, og selv om alder er en viktig faktor i EuroSCORE-beregningen, er kontrollene vesentlig friskere enn TAVI-pasientene. Det optimale hadde vært å velge en kontrollgruppe som besto av de personene med høyest EuroSCORE, som var AVR-operert. Da ville vi hatt bedre sammenligningsgrunnlag mellom gruppene. EuroSCORE (eller data for å regne ut denne) er dessverre ikke registrert i DataCor, og det var derfor ikke mulig å plukke ut kontroller etter dette kriteriet.

Hemodynamikk

Åpningsarealet av aortaklaffen er ganske stabilt i og mellom studier. Våre pasientgrupper har akkurat samme median, og de ligger likt med Smith og Leon's

studier. Trykkgradienten over klaffen varierer en del mer. I vår studie ligger tallene for AVR noe høyere enn TAVI, men forskjellen er ikke signifikant. Hastighet på blodstrømmen gjennom klaffen er også høyere i AVR-gruppen, og denne forskjellen er signifikant. Disse funnene innebærer redusert minuttvolum i TAVI-gruppen, og viser at deres venstre ventrikkelfunksjon ligger lavere enn i AVR-gruppen. Smith og Leon har noe lavere verdier enn oss for trykkgradient, Steigen ligger noe høyere, mens Tamburino igjen ligger på samme nivå. Moat har også en ganske høy gradient, men dette er peak flow gradient i motsetning til middelgradient som er oppgitt i de andre studiene, og er derfor ikke sammenlignbar. Blodstrømhastighet er ikke spesifikt oppgitt i noen av de andre studiene.

Per- og postoperative forhold

Hemodynamikk

I vår studie har vi fått bekreftet at både TAVI og AVR gir signifikant bedre tall etter operasjon for både klaffeareal, trykkgradient og hastighet over aortaklaffen. Man kan tenke seg at TAVI-metoden vanskeliggjør å få implantert en stor nok klaff via små innganger, men noe overraskende viser TAVI en trend mot bedre postoperative verdier for samtlige hemodynamiske parametre, selv om resultatene er ikke signifikante. Denne trenden kan kanskje forklares hvis vi sammenligner med de preoperative verdiene, som også viser tilsynelatende bedre verdier for TAVI-gruppen, men som vi har nevnt kan forklares med dårligere funksjon av venstre ventrikel. Målingene fra Rikshospitalet ligger på samme nivå som i begge Partner-studiene.

Forekomsten av postoperativ regurgitasjon er vesentlig større i TAVI-gruppen enn ved AVR, og dette skyldes at klaffestørrelsen beregnes ved hjelp av ekko og CT, og en har ved Rikshospitalet hatt tendens til å benytte for små kateterklaffer. I tillegg kommer uttalte kalkavleiringer i karveggen, som bidrar til å vanskeliggjøre tilpasningen.(23)

Mortalitet

Det er en klar trend når man ser på mortalitet i vårt datamateriale og sammenligner med andre studier. Rikshospitalet har noen av de beste tallene for tidlig mortalitet ved AVR-prosedyrer i forhold til de andre studiene vi har sett på, mens tallene for TAVI-prosedyrer viser høyere mortalitet, dog kun grenseverdi signifikant i forhold til AVR. Som nevnt tidligere er det i noen av studiene hatt som krav at TAVI-pasientene skal være mulig å operere med AVR, på grunn av randomiseringsprosessen. Et av Rikshospitalets krav for å tilby TAVI har vært at pasienten skal være vurdert som inoperabel med AVR, og dette vil selvfølgelig gi høyere tall for mortalitet. En må også tenke på at dette er en liten studie, og et ekstra eller et mindre dødsfall vil ha vesentlig mer å si for mortalitetsstatistikken enn i større studier.

Kaplan-Meier plottene viser at det er tidlig mortalitet som er dominerende i TAVI-gruppen. Total overlevelse i AVR-gruppen er tilsynelatende bedre enn i TAVI-gruppen,

med grenseverdi signifikans (p-verdier henholdsvis 0,044 og 0,055 ved to ulike tester). Hvis vi justerer for tidlig mortalitet er kurvene nærmest parallelle, og det er ingen statistisk signifikant forskjell (p-verdier henholdsvis 0,107 og 0,339). Men ettersom det er mange sensurerte, kan plottene ikke brukes utover to års oppfølging.

Ser vi på 1-års mortalitet er fortsatt AVR-tallene ved Rikshospitalet blant de med lavest mortalitet, og her er TAVI-tallene mer på samme nivå som de andre studiene vi har sammenlignet med. Dette kan kanskje tilskrives innlæringsprosessen ved den nye prosedyren, dette støttes av at 4 av de 6 som døde i TAVI-gruppen var blant de 15 første pasientene som ble operert. Dette fenomenet er også beskrevet i andre studier, og vil påvirke vårt relativt lille datagrunnlag mer enn i større studier.

Komplikasjoner

Hjerteinfarkt

Dette er en relativt sjelden komplikasjon, og det er derfor vanskelig å sammenligne studiene, fordi det stort sett har vært null til to hjerteinfarkt i hver intervensjonsgruppe. Våre tall på ett infarkt i intervensjonsgruppen og ingen i AVR-gruppen må kunne sies å være likt med internasjonale tall.

Rytmeforstyrrelse

De tallene vi har for nyoppstått rytmeforstyrrelse ved AVR ligger ganske høyt, Smith hadde forekomst på 17,9%, Saxena fant forekomst på 35,1%, og Rikshospitalet sine tall ligger på 24,5%. Forekomsten ved TAVI ligger internasjonalt mellom 0,6% og 8,7%. Rikshospitalet ligger på 10%. En svakhet her er registreringen av rytmeforstyrrelse. Vi har gått gjennom inntakstjournaler og epikriser, og der det er beskrevet atrieflimmer eller annen arytmi i epikrise og ikke i inntakstjenale har vi registrert rytmeforstyrrelse. Enkelte inntakstjournaler har vært svært korte, og man kan tenke seg at preoperativ atrieflimmer ikke alltid har vært godt dokumentert. En annen feilkilde er at de studiene vi har sammenlignet med har kun registrert atrieflimmer som rytmeforstyrrelse, mens vi har også tatt med grenblokk og AV-blokk.

Nyinnsett pacemaker

Ved ren AVR-prosedyre hos de på 80 år eller eldre, fant Vasques en forekomst på pacemakerimplantasjon på 4,6%, Smith rapporterte 4,6% og Rikshospitalet sine tall er på 5,7%. Når det gjelder TAVI vil forekomsten variere veldig i forhold til hvilken klaff som er brukt i studien. Det er velkjent at Corevalve gir en høyere forekomst av AV-blokk, fordi den strekker seg vesentlig lenger ned i venstre ventrikkel, og klemmer mot AV-knuten. (23;52) Internasjonale tall strekker seg fra 3,4 % til hele 16,6 % hos Tamburino. Ved Rikshospitalet er det brukt både Corevalve (N=8) og Edwards (N=42), og det ble satt inn to nye pacemakere (4 %), en var ved Corevalve, og en var ved Edwards klaff. Smith og Leon brukte kun Edwards klaffer, Tamburino brukte kun Corevalve, og Moat har sett på både Edwards og Corevalve, med overvekt Corevalve.

Vaskulære komplikasjoner

Dette har veldig varierende forekomst i de ulike studiene, med forekomst fra 0-4,2 % ved AVR, Rikshospitalet hadde ingen forekomst av dette. TAVI-studiene hadde forekomst mellom 2 % alvorlige hos Tamburino og 30,7 % totalt hos Leon, og man kan mistenke at det er brukt svært ulike kriterier.

Pneumoni

Her har vi ikke tall fra andre studier, men vi fant forekomst på 1,9 % ved AVR og 20 % ved TAVI ($p=0,038$). Det er flere mulige forklaringer på denne tilsynelatende store forskjellen. Det er signifikant mer KOLS i TAVI-gruppen, de har høyere forekomst av pulmonal hypertensjon (definert som $>30\text{mmHg}$), og har generelt større sykdomsbelastning enn AVR-gruppen. Alle disse faktorene reflekteres i EuroSCORE, som er signifikant høyere i TAVI-gruppen. En annen faktor som trolig spiller en vesentlig rolle er lengre oppfølgningsstid på Rikshospitalet for TAVI-gruppen, og underrapportering av komplikasjoner fra oppholdet ved lokalsykehus for AVR-gruppen.

Stroke

Ved AVR-operasjon hadde vi ingen hjerneslag i studien, og dette var omtrent som ventet, med en internasjonal forekomst av slag på 0-4 % ved denne operasjonen. I TAVI-gruppen fikk fire pasienter (8 %) hjerneslag, og dette ligger høyere enn andre studier vi har sammenlignet med. Daneault beskrev forekomst på opptil 6 %, og tallene fra Rikshospitalet er noe høyere enn dette. Det er imidlertid neppe signifikant forskjellig, da kun et hjerneslag har hevet statistikken fra 6-8 % i våre tall. Grunnen til den relativt høye forekomsten hjerneslag i vårt materiale er ikke kjent.

Nyresvikt

Nyresvikt hos TAVI-pasientene

Det er mange måter å definere postoperativ nyresvikt på. En av de mest utbredte metodene i praksis er dobling av preoperativ kreatininverdi, som også tilsvarer RIFLE-klassifiseringens definisjon på "injury" – nyreskade. Hvis vi bruker denne metoden, fant vi at tre (6%) TAVI pasienter og to (3,8%) AVR pasienter, har postoperative kreatininverdier som kvalifiserer til nyresvikt. Det er imidlertid journalført at 4 % av TAVI-pasientene og 3,8 % av AVR-pasientene har nyresvikt. Tallene har stemmer overens for AVR-pasientene, mens for TAVI-pasientene betyr det at én pasient med doblet kreatininverdi postoperativt ikke er journalført med nyresvikt. Det var også bare én TAVI-pasient (2 %) som trengte dialyse og ingen AVR-pasienter.

Som presentert tidligere har vi valgt å bruke RIFLE-kriteriene som er innført av the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) for å klassifisere pasientene våre mer eksakt i forhold til hva slags påvirkning operasjonene har hatt på pasientenes nyrefunksjon. Klassifiseringsmetoden tar utgangspunkt i kreatininverdi, GFR og urinmengde for å klassifisere nyrefunksjonen i fem ulike grader, fra risiko for nyreskade til terminal nyresvikt. Vi brukte forandringer i kreatininverdier for å klassifisere pasientene i vår studie i RIFLE. I TAVI-gruppen ble ti pasienter (20 %) klassifisert i risikogruppen, og tre (6 %) i nyreskadegruppen. Tilsvarende tall for AVR-gruppen er henholdsvis sju (13,2 %)

i riskigruppen og to (3,8 %) i nyreskadegruppen. Totalt er det tretten TAVI-pasienter (26 %) og åtte AVR-pasienter (15 %) som har nyrepåvirkning.

Vi har funnet studier som fokuserer på nyreskade etter gjennomgått TAVI-prosedyre, og funnet det naturlig å sammenligne oss med disse studiene. Felles for følgende studier og våre tall er at vi har tatt utgangspunkt i RIFLE-kriteriene for å klassifisere nyrepåvirkningen. Elhmidi et al (34) bruker begrepet akutt nyreskade, og velger å ta med de tre første kategoriene i RIFLE-klassifiseringen, i tillegg til de som trengte understøttende behandling for nyrefunksjon i sin definisjon. De fulgte opp sine pasienter i sju postoperative dager, og bruker den høyeste verdien i denne perioden. Resultatene til Elhmidi et al viser 19,6 % akutt nyreskade og 10,5 % trengte understøttende behandling for sin nyrefunksjon. Aregger et al (35) fulgte samme kriterier og oppfølgingstid som Elhmidi et al, og fikk følgende resultater: 28 % av pasientene utviklet akutt nyreskade, og 5,6 % måtte få understøttende behandling for nyrefunksjon. Bagur et al (33) valgte også å regne nyreskade fra første kategori i RIFLE. Til forskjell fra Elhmidi et al og Aregger et al, følger Bagur et al sine pasienter i 48 timer etter prosedyre, og resultatene viser at 12 % får akutt nyreskade og 1 % trenger understøttende behandling for nyrefunksjon i dette tidsrommet. Strauch et al (36) følger sine pasienter i åtte postoperative dager, og bruker i likhet med de andre studiene RIFLE-kriteriene, men har ikke kommentert hvor mange pasienter de har i de ulike klassifiseringsgruppene. Resultatene til Strauch et al viser akutt nyreskade hos 57 % av pasientene, og 21 % av pasientene trengte understøttende behandling for nyrefunksjon.

Vi slår sammen de tre første kategoriene i RIFLE-klassifiseringen, og får tall vi kan sammenligne oss med i forhold til de overnevnte studiene. I TAVI-gruppen har vi totalt 26 % som fikk akutt nyreskade i vår oppfølgingstid på fire dager, og det er resultater som ligger innenfor resultatene i de andre studiene. I følge Strauch et al(36) er den høyeste postoperative kreatininverdien dag fire. Bagur et al som fulgte sine pasienter i kortest tid, 48 timer, har de beste resultatene med kun 12 % nyreskade. Med lengre oppfølgingstid kan det hende at resultatene hadde blitt litt høyere. Strauch et al fulgte sine pasienter lengst, og får de høyeste verdiene for nyreskade. Det kan tyde på at oppfølgingstid har noe å si, men kan alt kan ikke ilegges dette.

Nyresvikt hos AVR- og TAVI-pasientene

På generell hjertekirurgisk basis er akutt nyreskade fortsatt en av de mest signifikante årsakene til økt morbiditet og mortalitet hos pasienter som gjennomgår hjertekirurgi.(53) Avhengig av hvilken definisjon som benyttes, kan akutt nyreskade (AKI) oppstå i opptil en tredjedel av pasientene som gjennomgår en kirurgisk aortaklaffoperasjon.(34) Derimot er behovet for understøttende behandling for nyrefunksjon er forholdsvis sjelden, og forekommer i rundt 1 % av tilfellene med nyreskade. Mortaliteten ved understøttende behandling for nyrefunksjon etter akutt nyreskade grunnet hjertekirurgi er høy, og kan være opp mot 60 %.(53) I vår AVR-gruppe ser vi akutt nyreskade i 15 % av tilfellene, hvis vi gjør som i TAVI-studiene, og slår sammen RIFLE-kategoriene. Derimot er det kun 3,8 % av pasientene som har en dobling av sin utgangsverdi for kreatinin. Ingen av AVR-pasientene trengte dialyse. Dette tyder på at det er relativt få av våre AVR-pasientene som fikk akutt nyreskade. Økende alder og komorbiditet vil også

øke potensialet for perioperativ akutt nyreskade.(53) Vår AVR-gruppe er de 53 eldste pasientene som er operert i den gitte tidsperioden, og det må antas at dette har en vesentlig betydning for våre tall.

Ved å selekttere høyrisikopasienter til mindre invasive hjertekirurgiske prosedyrer kan man redusere effekten av akutt nyreskade. I tidligere studier har det blitt vist at lang tid på hjerte-lunge-maskin, preoperativ anemi og mengde blodprodukter gitt under prosedyren er alle uavhengige risikofaktorer for utvikling av akutt nyreskade. (53) TAVI-prosedyren gjøres rutinemessig uten hjerte-lunge-maskin, gir sjelden store blødninger, og derfor ikke stor postoperativ anemi eller stort behov for blodoverføring. Dette er faktorer som tyder på at TAVI-prosedyren gir mindre nyreskade enn AVR-prosedyren som er avhengig av hjerte-lunge-maskin og kan gi større blødninger hvis pasientgruppen hadde vært den samme. I vårt tilfelle er TAVI-pasientene beregnet som inoperable i forhold til AVR. Det betyr at de i tillegg til å ha høy alder, har høy komorbiditet. Til tross for en signifikant høyere EuroSCORE hos TAVI-pasientene, var det ikke signifikant forskjell mellom gruppene med tanke på nyrepåvirkning i vår studie.

Preoperativ kreatininverdi og postoperativ akutt nyreskade

I vår studie er det ingen signifikant forskjell i preoperativ kreatininverdi mellom gruppene, men vi ser en trend med noe høyere utgangsverdier for TAVI-gruppen. Dette kan tilskrives at TAVI-pasientene har høyere komorbiditet i utgangspunktet. Vi har hovedsakelig fokusert på akutt nyreskade blant TAVI-pasienter, og velger derfor å diskutere de litt nærmere.

I studien til Elhmidi et al (34) ser man på hemodynamiske og laboratorieresultater hos 234 pasienter som har gjennomgått TAVI-operasjon. Resultatene i studien viser at pasientene som fikk akutt nyreskade har preoperativ kreatininverdi på gjennomsnittelig $1,42 \pm 0,49$ mg/dL (omregnet til $125,5 \pm 43,3$ $\mu\text{mol/L}$) mot gjennomsnittelig $1,14 \pm 0,42$ mg/dL (omregnet til $100,8 \pm 37,1$ $\mu\text{mol/L}$) i gruppen som ikke fikk akutt nyreskade. Dette var signifikant forskjellig ($p=0,001$). Studien viser videre at det ikke var noe signifikant forskjell i kontrastmengden mellom de to ulike gruppene. Samme studie viser også med en multivariabel regresjonsanalyse at preoperativ kreatininverdi er en uavhengig prediktor for akutt nyreskade.

I vår studie har vi et mindre antall pasienter, og gjennomsnittsverdiene våre blir derfor noe misvisende. Preoperativ gjennomsnittsverdi for s-kreatinin for pasienter gjennomgått TAVI-operasjon ved Rikshospitalet og som postoperativt fikk utslag på RIFLE er $103,3$ $\mu\text{mol/L}$. Median i tilsvarende tallmateriale er 94 $\mu\text{mol/L}$ (81 - 152 $\mu\text{mol/L}$). For TAVI-pasientene som ikke fikk akutt nyreskade er gjennomsnittsverdien for kreatinin $111,1$ $\mu\text{mol/L}$. Median er $88,5$ $\mu\text{mol/L}$ (54 - 716 $\mu\text{mol/L}$.) Sammenlignet med studien til Elhmidi et al er våre tall lavere for pasientgruppen som fikk utslag på RIFLE-kriteriene postoperativ, enn for pasientgruppen som ikke fikk utslag på RIFLE-kriteriene. Derfor er våre tall dårlig sammenlignbare med den aktuelle studien. Svakheten med vår studie er at det er et såpass lite antall pasienter som fikk utslag på RIFLE-kriteriene ($N=21$) i et allerede lite pasientutvalg ($N=103$). Konklusjonen er at i vårt pasientmateriale er ikke preoperativ kreatinin alene en god prediktor for postoperativ akutt nyreskade.

Strauch et al (36) viser i sin studie at alder, diabetes og kontrastmiddel ikke påvirket risikoen for å utvikle akutt nyreskade. Preeksisterende koronarsykdom kan gi økt risiko, men det var bare preoperativ kreatinin over 1,1 mg/dL (omregnet til 97,2 µmol/L.) som var en sterk prediktor for utvikling av akutt nyreskade. Studien er forholdsvis liten (N=30) og har en høy forekomst av akutt nyreskade på 57 %. Til sammenligning har vi 50 pasienter operert med TAVI og 16 % forekomst av akutt nyreskade. Det kan derfor tenkes at preoperativ kreatinin over 97,2 µmol/L ikke nødvendigvis er en god prediktor i vårt pasientmateriale. Hvis vi ser tilbake, har 50 % av pasientene som gjennomgikk en TAVI-operasjon, og som i tillegg fikk postoperativ utslag på RIFLE-kriteriene, preoperativ kreatinin over 97,2 µmol/L. For pasientene som ikke hadde postoperativt utslag på RIFLE-kriteriene hadde 43 % en preoperativ kreatininverdi over 97,2 µmol/L.

Ressurser

En nylig publisert studie fra Rikshospitalet kalkulerte kostnaden på en TAVI-prosedyre til i gjennomsnitt 333 222 NOK (55,537 \$) og median 327 642 NOK (54,607 \$). Staten dekker kun 237 330 NOK (39,555\$), så sykehusene taper foreløpig penger på å tilby denne prosedyren.(52) Dette er noe av grunnen til at det ikke er planer om noen randomisert studie ved OUS Rikshospitalet for å få bedre tall på effekt og sikkerhet ved TAVI. En AVR-operasjon koster til sammenligning cirka 170 000 NOK, og det blir dekket cirka 120 000 NOK via DRG og 50.000 NOK via rammefinansiering.

Konklusjon

TAVI er en relativt ny prosedyre i Norge, og den er utført på et begrenset antall pasienter. AVR er en godt etablert behandling som har svært gode resultater, men den kan dessverre ikke tilbys til alle pasienter, blant annet på grunn av uttalt forkalkning i aortaroten, ulike årsaker til immobilisering, stråleskader, IMA-LAD-graft, alvorlig lungesykdom, leversvikt eller annen grunn til økt blødningsfare. Hos mange av disse vil TAVI kunne være et godt alternativ, og føre til signifikant økt overlevelse enn medisinsk behandling. Foreløpig ligger postoperativ mortalitet noe høyere ved TAVI enn ved AVR, men det er sannsynlig at med lengre erfaring med den nye prosedyren, og at den etter hvert vil tilbys til friskere pasienter, vil denne forskjellen bli mindre. Hemodynamisk er resultatene helt på linje med de resultatene som oppnås ved AVR, med unntak av regurgitasjon. Foreløpig er det vanskelig å si noe sikkert om komplikasjonsraten. Det kan se ut som at forekomsten av slag ligger høyere ved TAVI, men ellers er det ikke klare forskjeller mellom prosedyrene. Man har tenkt seg at TAVI vil være en mer skånsom prosedyre med tanke på nyrefunksjonen enn det AVR er, men samtidig blir pasientene utsatt for nefrotoksisk kontrastmiddel. Vår studie har ikke vist noen signifikans vedrørende kontrastmengdens betydning for nyreskade, og i vår studie er det ikke signifikant forskjell mellom gruppene med tanke på nyreskade, til tross for at TAVI pasientene har signifikant høyere EuroSCORE. Studiene vi har sett på viser at TAVI er en god behandling for de som ikke kan gjennomgå åpen kirurgi, men langtidsdokumentasjon savnes. Det trengs flere randomiserte studier for å dokumentere effekt og sikkerhet på pasienter som kan opereres åpent, men foreløpige data lover bra. Forhåpentligvis vil TAVI kunne tilbys til flere pasienter, og føre til raskere rehabilitering og mindre komplikasjoner enn tradisjonell behandling.

Appendix

Metode

Parameter	Hentet fra	Definisjon
Kjønn	DataCor	
Høyde	DataCor	
Vekt	DataCor	
BMI		
Dato for mors	PasDoc	Tidlig mors: < 30 dager postop. Sen mors: > 30 dager postop.
Operasjonsdato	DataCor	
Innleggesdato RH	DataCor	
Utskrivelsesdato RH	DataCor	
Kirurgiske døgn		Antall døgn innlagt kirurgisk post
Medisinske døgn		Antall døgn innlagt medisinsk post
Dager på ICU	DataCor	
Totalopphold		
Utskrevet til	DataCor/DocuLive	
Kreatinin-verdier	Klinisk portal	
Urea-verdier	Klinisk portal	
ProBNP-verdier	Klinisk portal	
EuroSCORE	DataCor/DocuLive/ Klinisk portal	
Pulmonal hypertensjon	DocuLive	
NYHA-klasse	DocuLive	
Dyspné	DocuLive	
Angina	DocuLive	
Ekkokardiografi	DocuLive	
EF	DocuLive	
Fart over klaff	DocuLive	
Lekkasje	DocuLive	
Areal	DocuLive	
Type operasjon	DataCor	
Operasjonskode	DataCor	
Operasjonsdato	DataCor	
Tidspunkt inn opr	DataCor	
Tidspunkt ut	DataCor	
Totaltid operasjon	DataCor	
Klaffetype	DataCor	
Klaffestørrelse	DataCor	
Innsettelsestilgang	DataCor	
Perfusjonstid	DataCor	
Iskemitid	DataCor	
Tid på respirator	DataCor	
Blødning	DataCor	

Totale blodprodukter	DataCor	SAG, plasma, trombocytter
Kontrast type	DataCor	
Kontrast mengde	DataCor	
Komplikasjoner	DocuLive	
- MI		
- Rytme		
- Vaskulære		
- Pneumoni		
- Stroke		Minor: Modifisert rankin scale: 0-1 Major: Modifisert Rankin scale: ≥2
- Dialyse		
- Reoperasjon		
- Sårinfeksjon		
- Blødning		
- Andre		
Risikofaktorer	DataCor	
- Røyk		
- Hyperkolestrolemi		
- Diabetes Mellitus		
- Uremi		
- Lungesykdom		
- Tidligere cerebralt		
- Arteriosklerose		
- Hypertoni		
- Arv		
- Antall infarkt		
Ant. Medikamenter	DataCor	

Appendix Tabell 1 Parametre og databaser

Relevante preoperative data

Studier	Alder		p-verdi
	TAVI	Kontroll	
Rikshospitalet	83 (59-92)	83 (80-91)	0,791
Smith et al	83,6 ± 6,8	84,5 ± 6,4 (AVR)	0,07
Leon et al	83,1 ± 8,6	83,2 ± 8,3 (Med.)	0,95
Steigen et al	84,5 (76-94)	82,7 (79-93) (AVR)	0,11
Daneault et al*	N/A	≥80 (AVR)	
Moat et al	81,9 ± 7,1		
Tamburino et al	81,0 ± 7,3		
Vasques et al**		≥80 (AVR)	

Appendix Tabell 2 Pasientenes alder i ulike studier

Studier	NYHA Klasse III-IV		p-verdi
	TAVI	Kontroll	
Rikshospitalet	92,0 %	54,7% (AVR)	<0,001
Smith et al	94,3 %	94,0% (AVR)	
Leon et al	92,2 %	93,9% (Med.)	
Steigen et al	88,0 %	80,0% (AVR)	
Moat et al	77,0 %		
Tamburino et al	71,5 %		

Appendix Tabell 3 Pasientenes NYHA klassifisering

Studier	Mannlig kjønn		p-verdi
	TAVI	Kontroll	
Rikshospitalet	62,0 %	34,0% (AVR)	0,004
Smith et al	57,8 %	56,7% (AVR)	0,82
Leon et al	45,8 %	46,9% (Med.)	0,92
Steigen et al	24,0 %	28,0% (AVR)	1,00
Moat et al	52,4 %		
Tamburino et al	44,0 %		

Appendix Tabell 4 Andel mannlig kjønn

	Logistisk EuroSCORE		p-verdi
	TAVI	Kontroll	
Rikshospitalet	29,9 (2,3-75,0)	12,8 (5,8-46,9)	<0,001
Smith et al	29,3 ± 16,5	29,2 ± 15,6 (AVR)	0,93
Leon et al	26,4 ± 17,2	30,4 ± 19,1 (Med.)	0,04
Steigen et al	27,1 (11-54)	15,5 (8-31) (AVR)	<0,001
Daneault et al*	14,5-35,5	11,0-16,2 (AVR)	
Moat et al	18,5 (11,7-27,9)		
Tamburino et al	23,0 ± 13,7		
Vasques et al**		15,0 (11,9-18,0) (AVR)	

Appendix tabell 5 Pasientenes Logistiske EuroSCORE

Hemodynamikk preoperativt									
Studier	Åpningsareal aortaklaff			Gradient			Hastighet		
	TAVI	Kontroll	p-verdi	TAVI	Kontroll	p-verdi	TAVI	Kontroll	p-verdi
Rikshospitalet	0,6 (0,3-1,0)	0,6 (0,3-1,0) (AVR)	0,987	52,3 (23,2-107,1)	59,7 (23,4-122,1) (AVR)	0,165	4,5 (3,0-6,1)	4,7 (3,2-6,9) (AVR)	0,018
Smith et al	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2 (AVR)	0,13	42,7 ± 14,6	43,5 ± 14,3 (AVR)	0,45			
Leon et al	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2 (Med.)	0,97	44,5 ± 15,7	43,0 ± 15,3 (Med.)	0,39			
Steigen et al				73,3 (44-120)	66,9 (48-100)	0,26			
Moat et al***				80,9 ± 27,2					
Tamburino et al				51,8 ± 17,0					

Appendix tabell 6 Hemodynamikk *Review ** Meta-analyse, kun EuroScore for 4 studier, *** Peak gradient

Ressursbruk

Ressursbruk							
Studier Faktor	Rikshospitalet		Smith		Steigen		Tamburino
	AVR	TAVI	AVR	TAVI	AVR	TAVI	TAVI
Anestesitid			330 ± 104,4	236 ± 96,4			
Prosedyretid	197 (130-384)	210 (155-378)	230 ± 45,5	133,1 ± 88,6	174 (114-244)	122 (90-290)	79,1 ± 33,6
Reop. Blødning	3,8 %	8 %	3,4 %	0,6 %	4 %	12 %	
Intraop. Død			0,3 %	0,9 %			0,90 %
Sårinfeksjon	0 %	6 %	2,0 %	2,0 %			
Iskemitid	61 (36-134)		73,5 ± 28,7				
Perfusjonstid	84 (45-237)	0 (0-89)	104,9 ± 41,4				
Tid på intensiv	1 (1-7)	1 (0-4)	5	3			
Sykehusopphold	5 (4-14)	9 (4-15)	12	8	11	9	
Respiratortid	4 (0-23)	2 (0-46)					
Kontrastmengde		130 (40-280)					

Relevante postoperative data

Mortalitet						
	Mortalitet 30 dager			Mortalitet 365 dager		
	Kontroll	TAVI	p-verdi	Kontroll	TAVI	p-verdi
Rikshospitalet	1,9% (AVR)	12 %	0,055	9,6% u/tidlig mors /11,3% (AVR)	11,4% u/tidlig mors/22%	
Smith et al	8% (AVR)	5,20 %	0,15	25,2% (AVR)	23,70 %	0,64
Leon et al	2,8% (Med.)	5,00 %	0,41	49,7%(Med.)	30,70 %	<0,001
Steigen et al	16% (AVR)	4 %	0,35			
Daneault et al*	3-16,4% (AVR)	0-18,8%			6,7-50,7%	
Moat et al		7,10 %			21,40 %	
Tamburino et al		5,40 %			15,00 %	
Vasques et al**	0-13,3% (AVR)			6-24%		

[illegible]

Referanseliste

- (1) Dahle G, Rein KA. Kateterbasert hjerteklaffbehandling. Kirurgen 2012;(2/2012):85-92.
- (2) Magne Nylenna. Medisinsk ordbok. Oslo: Kunnskapsforlaget ANS, H. Aschehoug & Co. A/S og Gyldendal Norsk Forlag ASA; 2004.
- (3) Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003 Jul;24(13):1231-43.
- (4) Ramaraj R, Sorrell VL. Degenerative aortic stenosis. BMJ 2008 Mar 8;336(7643):550-5.
- (5) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006 Sep 16;368(9540):1005-11.
- (6) <http://www.ssb.no/innvandring/>. 14-9-2012.
Ref Type: Online Source
- (7) Otto CM. Uptodate, Clinical features and evaluation of aortic stenosis in adults. 23-6-2012.
Ref Type: Generic
- (8) Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Robbins Basic Pathology. 8th ed. 2007.
- (9) Silbernagl S, Lang F. Color Atlas of Pathophysiology. 2nd ed. 2009.
- (10) Ladich E, Nakano M, Carter-Monroe N, Virmani R. Pathology of calcific aortic stenosis. Future Cardiol 2011 Sep;7(5):629-42.
- (11) Elmariah S, Mohler ER, III. The Pathogenesis and treatment of the valvulopathy of aortic stenosis: Beyond the SEAS. Curr Cardiol Rep 2010 Mar;12(2):125-32.
- (12) Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 2007 Sep 25;50(13):1205-13.
- (13) Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation 2005 Jun 21;111(24):3316-26.
- (14) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997 Mar 1;29(3):630-4.

- (15) Thanassoulis G, Massaro JM, Cury R, Manders E, Benjamin EJ, Vasan RS, et al. Associations of long-term and early adult atherosclerosis risk factors with aortic and mitral valve calcium. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jun 1;55(22):2491-8.
- (16) Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968 Jul;38(1 Suppl):61-7.
- (17) Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999 Jul 15;341(3):142-7.
- (18) Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997 Feb 18;95(4):892-8.
- (19) Newby DE, Grubb NR, Bradbury A. Cardiovascular disease. In: Colledge NR, Walker BR, Ralston SH, editors. *Davidson's Principles & Practice of Medicine*. 21st edition ed. 2010. p. 619-20.
- (20) Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002 Aug;23(16):1253-66.
- (21) Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005 May;127(5):1836-43.
- (22) Norsk thoraxkirurgisk forening.Hjertekirurgiregisteret. Norsk thoraxkirurgisk forening.Hjertekirurgiregisteret. 2-2-2012.
Ref Type: Internet Communication
- (23) Dahle G. Personlig meddelelse. 11-1-2012.
Ref Type: Personal Communication
- (24) Lindberg H. Personlig meddelelse. 2011.
Ref Type: Personal Communication
- (25) Sorgato A, Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Ventricular arrhythmias in adult aortic stenosis. *Chest* 1998;113(2):482-91.
- (26) Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009 Jan;137(1):82-90.
- (27) Kvidal P, Bergström P, Hårdt LG, Stenle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000 Mar 1;35(3):747-56.
- (28) Vasques F, Messori A, Lucenteforte E, Biancari F. Immediate and late outcome of patients aged 80 years and older undergoing isolated aortic valve replacement: a

systematic review and meta-analysis of 48 studies. *Am Heart J* 2012 Mar;163(3):477-85.

- (29) Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011 Nov 8;58(20):2130-8.
- (30) Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- (31) Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2012 Jan;93(1):337-47.
- (32) Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Jan;1(1):19-32.
- (33) Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De LR, Doyle D, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010 Apr;31(7):865-74.
- (34) Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Hutter A, Opitz A, Hettich I, et al. Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2011 Apr;161(4):735-9.
- (35) Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, et al. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Jul;24(7):2175-9.
- (36) Strauch JT, Scherner MP, Haldenwang PL, Pfister R, Kuhn EW, Madershahian N, et al. Minimally invasive transapical aortic valve implantation and the risk of acute kidney injury. *Ann Thorac Surg* 2010 Feb;89(2):465-70.
- (37) Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK, Williams MR, Genereux P, Reiss GR, et al. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2011 Nov 15;58(21):2143-50.
- (38) Steigen TK, Schive B, Naesheim T, Busund R. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011 Feb 18;131(4):343-8.
- (39) Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011 Jan;32(2):148-57.
- (40) Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010 Oct 21;363(17):1597-607.

- (41) Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011 Jun 9;364(23):2187-98. (Appendix)
- (42) Blåboka, Laboratoriemedisinske undersøkelser ved Oslo-sykehusene i Helse Øst. 2012. 15-12-2012.
Ref Type: Online Source
- (43) Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. ed. Little, Brown; 1994. p. 253-6.
- (44) Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Jul;16(1):9-13.
- (45) Piazza N, Wenaweser P, van GM, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J* 2010 Feb;159(2):323-9.
- (46) Euroscore.org. 2013. 17-1-2012.
Ref Type: Online Source
- (47) Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007 Oct;28(20):2525-38.
- (48) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van GJ. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988 May;19(5):604-7.
- (49) Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007 Mar;33(3):409-13.
- (50) Jacobs JP, Mavroudis C, Jacobs ML, Maruszewski B, Tchervenkov CI, Lacour-Gayet FG, et al. What is operative mortality? Defining death in a surgical registry database: a report of the STS Congenital Database Taskforce and the Joint EACTS-STS Congenital Database Committee. *Ann Thorac Surg* 2006 May;81(5):1937-41.
- (51) Ssb. 2013. 8-2-2013.
Ref Type: Online Source
- (52) Dahle G, Rein KA, Fiane A, Fosse E, Khushi I, Hagen T, et al. Innovative technology-transcatheter aortic valve implantation: cost and reimbursement issues. *Scand Cardiovasc J* 2012 Dec;46(6):345-52.
- (53) Coleman MD, Shaefi S, Sladen RN. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011 Feb;24(1):70-6.